

Revista Brasileira de

HIPERTENSÃO
 Brazilian Journal of Hypertension

PUBLICAÇÕES DE 2005

Número 1 – Janeiro / Março
**Variabilidade da pressão arterial:
 aspectos fisiopatológicos e clínicos**
 Rubens Fazan Júnior

Número 2 – Abril / Junho
**Bases farmacológicas para o
 tratamento da hipertensão arterial**
 Zuleica Bruno Fortes

Número 3 – Julho / Setembro
Síndrome metabólica
 Heno Ferreira Lopes

Número 4 – Outubro / Dezembro
**Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial:
 fisiopatologia e implicações terapêuticas**
 Hélio César Salgado

PUBLICAÇÕES DE 2004

Número 1 – Janeiro / Março
Estudos que mudaram paradigmas na Hipertensão
 Evandro Tinoco Mesquita

Número 2 – Abril / Junho
Nutrição e Hipertensão Arterial
 Estelamaris Tronco Monego e Paulo César Veiga Jardim

Número 3 – Julho / Setembro
Rigidez Arterial
 Marcos Vinícius B. Malachias

Número 4 – Outubro / Dezembro
Hipertensão Refratária
 Fernando Antônio de Almeida

EXPEDIENTE

Editor
 Fernando Nobre

Editores-Assistentes
 Álvaro Avezum
 Andréa Araújo Brandão
 Celso Amodeo
 Flávio D. Fuchs
 Marcelo Correia
 Nereida Kilza da Costa Lima
 Rubens Fazan Júnior

Editor Convidado
 Heno Ferreira Lopes

Secretária Executiva
 Aparecida Luiza Rufato

Conselho Editorial

Álvaro Avezum (SP)
 Antônio Carlos P. Barreto (SP)
 Antônio Carlos P. Chagas (SP)
 Antônio S. Sbissa (SC)
 Armênio C. Guimarães (BA)
 Ayrton Pires Brandão (RJ)
 Carlos Alberto Machado (SP)
 Celso Amodeo (SP)
 Celso Ferreira (SP)
 Dalton Vassalo (ES)

Dante M. A. Giorgi (SP)
 Décio Mion Júnior (SP)
 Edgard P. Melo (PE)
 Eduardo B. Coelho (SP)
 Eduardo M. Krieger (SP)
 Eliudem G. Lima (ES)
 Emílio A. Francischetti (RJ)
 Flávio D. Fuchs (RS)
 Gilson Soares Feitosa (BA)
 Hélio B. Silva (SP)

Hélio C. Salgado (SP)
 Hilton Chaves Jr. (PE)
 Ínes Lessa (BA)
 Joel Heimann (SP)
 Jorge Pinto Ribeiro (RS)
 José Antonio F. Ramirez (SP)
 José Eduardo Krieger (SP)
 José Gastão R. Carvalho (PR)
 José Márcio Ribeiro (MG)
 Maurício Wajngarten (SP)

Marcus V. B. Malachias (MG)
 Michel Batlouni (SP)
 Odaír Marson (SP)
 Osvaldo Kohlmann Jr. (SP)
 Paulo César B. Veiga Jardim (GO)
 Paulo Toscano (PA)
 Rafael Leite Luna (RJ)
 Robson A. S. Santos (MG)
 Rogério Baumgratz de Paula (MG)
 Wille Oigman (RJ)

Sociedade Brasileira de Cardiologia



Diretoria (Biênio 2004/2005)

<i>Presidente</i>	Antônio Felipe Simão
<i>Presidente-Futuro</i>	José Péricles Esteves
<i>Presidente-Passado</i>	Juarez Ortiz
<i>Vice-Presidente</i>	Dário Celestino Sobral Filho
<i>Diretor Administrativo</i>	José Geraldo de Castro Amino
<i>Diretor de Relações Governamentais</i>	Oscar Francisco Sanchez Osella
<i>Diretor Financeiro</i>	César Cardoso de Oliveira
<i>Diretor de Comunicação</i>	Carlos Eduardo Suaide Silva
<i>Diretor de Qualidade Assistencial</i>	Fábio Sândoli de Brito
<i>Diretor Científico</i>	Dikran Armaganijan
<i>Diretor Executivo da SBC/FUNCOR</i>	Raimundo Marques Nascimento Neto
<i>Diretor de Relações com Estaduais e Regionais</i>	José Benedito Buhatem
<i>Coordenador de Normatizações e Diretrizes</i>	Jorge Ilha Guimarães
<i>Coordenador dos Departamentos</i>	Jadelson Pinheiro de Andrade

Conselho Fiscal

<i>Membros Efetivos</i>	Aristóteles Comte de Alencar Filho João David de Souza Neto Paulo Ernesto Leães
<i>Membros Suplentes</i>	Maurício Batista Nunes Renato Abdala Karam Kalil Ricardo Quental Coutinho



Diretoria (Biênio 2004/2005)

<i>Presidente</i>	Marco Antônio Mota Gomes
<i>Vice-Presidente</i>	Andrea Araujo Brandão
<i>Secretário</i>	Oswaldo Passarelli Junior
<i>Tesoureiro</i>	Marcio Kalil

Revista Brasileira de
HIPERTENSÃO
Brazilian Journal of Hypertension

145 **CARTA DO EDITOR**

CONTRIBUIÇÃO INTERNACIONAL

- 147 Contribution of angiotensin-(1-7) to the pathophysiology of hypertension
Mariela M. Gironacci

153 **EDITORIAL**

Zuleica Bruno Fortes

ARTIGOS ORIGINAIS

- 154 Hipertensão, obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica
Heno Ferreira Lopes
- 159 Papel do eixo GH/IGF-1 na fisiopatologia da síndrome metabólica: resistência insulínica e lesão de órgãos-alvo
Jose Augusto S. Barreto-Filho, Joselina Luzia Menezes Oliveira, Celi Marques, Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira
- 165 Síndrome metabólica e diabetes melito
Claudia Cozer Leite, Alfredo Halpern
- 169 Síndrome metabólica em crianças e adolescentes
Andréa Araújo Brandão, Maria Eliane Campos Magalhães, Maria de Fátima França, Roberto Pozzan, Ayrton Pires Brandão
- 178 Considerações sobre o significado e o manuseio da intolerância a glicose em pacientes admitidos com síndrome coronária aguda
Dorothy Nigro, Carlos Vicente Serrano Jr., Juliana Ascensão de Souza
- 182 Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: visão do psicólogo e do nutricionista
Lilian L. Sharovsky, Adriana Lúcia van-Even Ávila, Gloria H. Perez, Bellkiss Wilma Romano

COMUNICAÇÕES BREVES

Editora: Andréa Araújo Brandão

- 186 Pré-hipertensão: como devemos interpretá-la na prática clínica?
Oswaldo Passarelli
- 188 Flavonóides e hipertensão
Paulo Webster Bezerra de Araújo, Lucindo José Quintans Júnior, Henrique Dória de Vasconcelos, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida

CURSOS

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial
Editor: Álvaro Avezum

- 190 Efeito de classe de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica
Hélio Penna Guimarães, Otávio Berwanger, Álvaro Avezum, Leopoldo Piegas

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Editores: Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

193 Fisiopatologia das alterações cardiovasculares na apnéia obstrutiva do sono

Valdo José Dias da Silva, Nicola Montano

196 Síndrome da apnéia obstrutiva do sono: abordagem clínica

Sônia Maria G. P. Togeiro, Andrea Barral Martins, Sérgio Tufik

LITERATURA ATUAL

Editor: Flávio D. Fuchs

200 Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril

Comentários: Mário Tregnago Barcellos, Flávio Danni Fuchs

202 Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study

Comentários: Livia Bonilha, Miguel Gus, Flávio Danni Fuchs

203 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)

Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva, Sandro Cadaval Gonçalves, Flávio Danni Fuchs

205 Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women

Comentários: Luisa Klein, Flávio Danni Fuchs

CASO CLÍNICO

206 Doença aterosclerótica sistêmica – conhecer para diagnosticar e tratar

Cunha Jr MA, Verzola ACA, Brito LA, Wambier LA, Vilela AA, Castelo GAC, Pimenta E, Borelli FAO, Passarelli Jr O, Sousa GM, Amodeo C

210 AGENDA 2005

212 CRITÉRIOS EDITORIAIS



Desde há 12 anos, quando de sua criação, a **Revista Brasileira de Hipertensão** tem sido regida por Critérios Editoriais voltados à publicação de Revisões Sistemáticas de temas relevantes à Hipertensão Arterial Sistêmica.

Outras seções, incorporadas ao longo de sua existência, sempre tiveram como objetivo uma continuada programação de educação e atualização de assuntos de interesse para clínicos, pesquisadores de áreas básicas e outras especialidades e profissionais com interesses voltados à hipertensão.

Assim, se consagrou esse periódico. Seu papel nesse sentido foi tão marcante que mereceu, mesmo com essa linha editorial, a indexação na base de dados Lilacs.

O seu amadurecimento e a possibilidade de contar com um Conselho Editorial de muito alto nível científico e uma expressiva quantidade de instituições e profissionais trabalhando com Hipertensão Arterial em nosso país, nos remete, nesse momento, a abertura de uma nova seção na **Revista Brasileira de Hipertensão**.

A partir de 2006, serão aceitos Trabalhos Originais de pesquisa básica ou clínica, que, atendendo a Critérios Editoriais rígidos, terão publicação assegurada nesse periódico.

Temos a plena convicção de que é esse um passo decisivo, necessário e fundamental para que a **Revista Brasileira de Hipertensão** inclua-se no rol das publicações mais festejadas nessa área específica do conhecimento.

O envio das Contribuições Originais deverá ser feito para o seu Editor, Av. Independência, 3767 – 14016-160 – Ribeirão Preto, SP.

Fernando Nobre
Editor

Contribution of angiotensin-(1-7) to the pathophysiology of hypertension

Mariela M. Gironacci¹

ABSTRACT

Among the functionally bioactive peptides of the renin-angiotensin system, angiotensin-(1-7) is considered the most pleiotropic because it exerts effects that may be similar to, different or opposite from those displayed by Ang II. Ang-(1-7) lacks the pressor, dipsogenic or stimulatory effect on aldosterone release characteristic of Ang II. In contrast, it produces vasodilation, natriuresis and diuresis and inhibits angiogenesis, cell growth and baroreflex control of blood pressure. Taken together, these findings suggest that Ang-(1-7) is an endogenous counterregulator of the pressor and trophic actions of Ang II, playing an important role in the regulation of cardiovascular and renal function and the pathophysiology of hypertension.

KEY-WORDS

Angiotensin-(1-7), bradykinin, nitric oxide, hypertension, cardiac function.

INTRODUCTION

The renin-angiotensin system (RAS) is a key regulator of blood pressure and fluid and electrolyte homeostasis. Although angiotensin (Ang) II has been thought to be the main bioactive component of the RAS, other metabolites of this system, such as Ang-(1-7), have been demonstrated to exert biological effects. Ang-(1-7) is an active component of the RAS that is produced by a route independent of angiotensin-converting enzyme (ACE). It can be formed either from Ang I by cleavage of the Pro⁷-Phe⁸ linkage by prolyl endopeptidase, thimet oligopeptidase or neutral endopeptidase 24.11 or from Ang II by removal of the carboxy-terminal phenylalanine by carboxypeptidases, with ACE2 as the

primary enzyme¹⁻⁷ (Figure 1). The catalytic efficiency of ACE2 in generating Ang-(1-7) from Ang II is almost 500-fold greater than that for conversion of Ang I to Ang-(1-9) and 10- to 600-fold higher than that of two other Ang-(1-7) forming enzymes, prolyl oligopeptidase and prolylcarboxypeptidase, respectively⁷. The contribution of these enzymes to formation of Ang-(1-7) may be directed by the tissue-specific distribution of the appropriate enzyme^{1-2,7}. For instance, Ang-(1-7) formed in the intact human myocardial circulation was markedly decreased when Ang II formation was suppressed, suggesting that cardiac Ang-(1-7) is likely to be formed from Ang II by the action of ACE2⁸.

ANG-(1-7) AND BLOOD PRESSURE REGULATION

Intravenous administration of Ang-(1-7) alone did not change mean arterial pressure or heart rate in freely moving rats, but potentiated the hypotensive effect of bradykinin (BK)⁹. Systemic injections of Ang-(1-7) into pithed rats produced a rapid pressor and a long-lasting depressor effect¹⁰ and long-term intravenous infusion transiently lowered blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR)¹¹. In contrast, Widdop *et al.*¹² have reported that short-term infusion of Ang-(1-7) failed to modify blood pressure or to potentiate BK-induced hypotension in either Wistar-Kyoto rats or SHR, although it caused a gradual decrease in blood pressure when infused long-term in SHR.

The depressor response induced by Ang-(1-7) is significant in situations involving increased Ang II activity. For instance, cerebroventricular infusion of Ang-(1-7) caused a significant decrease in blood pressure and injections of a specific Ang-(1-7) monoclonal antibody increased blood pressure and heart rate in [mRen-2]27 transgenic hypertensive (Tg+) rats but not in normotensive rats^{13,14}. In addition, either systemic administration in SHR¹⁵ or intrahypothalamic injections of Ang-(1-7) in rats

Recebido: 15/07/2005 Aceito: 12/08/2005

1 Departamento de Química Biológica, Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Correspondence to: Dr. Mariela M. Gironacci, Departamento de Química Biológica e Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina. Fax: 5411-4962-5457; e-mail: mariela@qb.ffyb.uba.ar

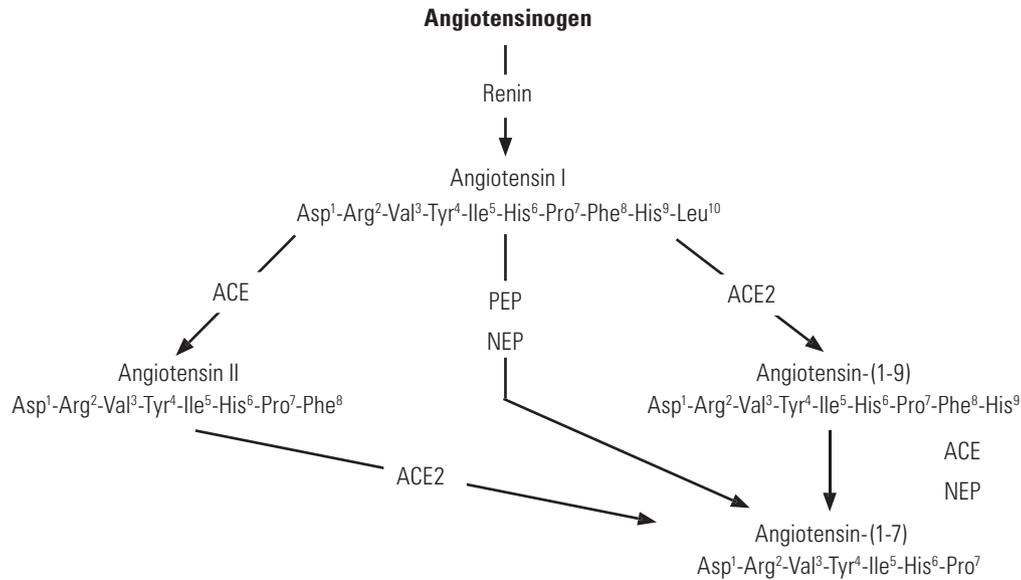


Figure 1. Synthesis of Ang-(1-7). ACE: angiotensin-converting enzyme; ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; NEP: neutral endopeptidase; PEP: prolyl endopeptidase.

made hypertensive by aortic coarctation (Figure 2, unpublished results from our lab) attenuated the pressor response of Ang II in hypertensive but not normotensive rats. These results suggest that Ang-(1-7) may behave as an Ang II antagonist by competing for AT_1 receptors^{16,17}.

Centrally, Ang-(1-7) produces cardiovascular responses when microinjected into the dorsomedial or ventrolateral

medulla^{18,19}. These cardiovascular effects resulted in significant attenuation of circadian variations of blood pressure and heart rate²⁰. Microinjections of Ang-(1-7) into the nucleus tractus solitarii, in addition to the hypotensive and bradycardic effects, facilitates baroreflex control of heart rate^{21,22}. In fact, endogenous Ang-(1-7) is involved in the improvement of baroreflex sensitivity observed in SHR and in two-kidney, one clip

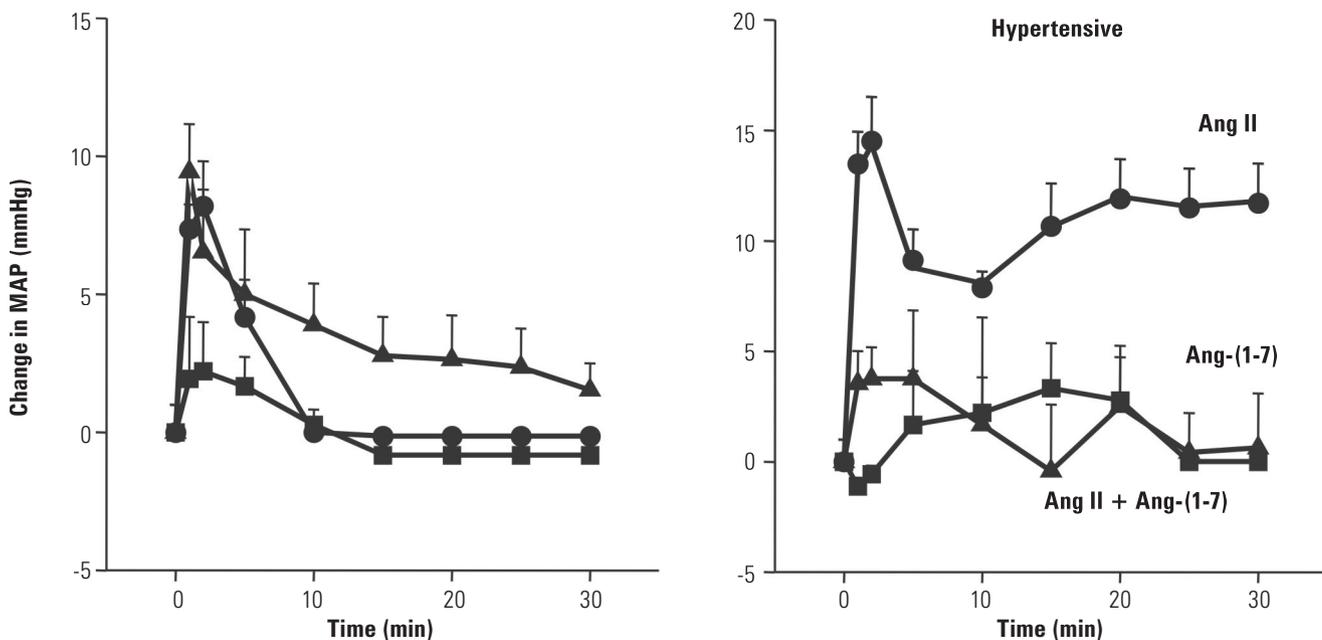


Figure 2. Effect of Ang-(1-7) on the pressor effect of Ang II in rats with severe hypertension, showing changes in mean blood pressure caused by intrahypothalamic injections of Ang II (50 ng), or Ang-(1-7) (50 ng) or Ang II (50 ng) plus Ang-(1-7) (50 ng) into the anterior hypothalamus of sham-operated rats (right) or rats made hypertensive by aortic coarctation (left) (unpublished results).

renovascular hypertensive rats during central ACE inhibition suggesting that it may contribute to the beneficial effects of ACE inhibitors^{23,24}. ACE inhibitors, which are widely used in the treatment of hypertension, cause a reduction in Ang II levels and a significant elevation in both tissue and circulating Ang-(1-7)²⁵⁻²⁷. Similarly, systemic administration of a monoclonal Ang-(1-7) antibody reversed the antihypertensive response produced in SHR by a combined therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker or an ACE inhibitor alone, suggesting that Ang-(1-7) may contribute to mediating the antihypertensive effects obtained with the combined therapy²⁸.

These studies are compatible with the hypothesis that Ang-(1-7) plays a role in the regulation of blood pressure and in the pathophysiology of hypertension. The lowering blood pressure effect caused by Ang-(1-7) at the central level may result from its inhibitory activity on norepinephrine release²⁹ as well as from its blocking effect on Ang II-enhanced norepinephrine outflow in hypothalamic from hypertensive rats³⁰.

ANG-(1-7) AS A VASODILATOR

Ang-(1-7) acts as a modulator of vascular tone. The vasodilatory actions of Ang-(1-7) have been reported in the coronary circulation, aorta, mesentery artery, afferent arteriole, skin and newly formed vascular beds and involve the release of nitric oxide (NO), kinins and prostaglandins³¹⁻³⁶. During pregnancy, a physiological condition characterized by an hypervolemia and increased cardiac output and decreased total peripheral resistance, there is a heightened mesenteric dilator response to Ang-(1-7) with enhanced renal and urinary Ang-(1-7) levels, suggesting an important role for this peptide in cardiovascular regulation during pregnancy^{37,38}.

Ang-(1-7) not only causes vasodilation by itself but also potentiates BK-induced vasodilation in normotensive and SHR rats³⁹⁻⁴³, an effect not seen in diabetic rats⁴⁴.

There is little information regarding the effects of Ang-(1-7) in human. A potentiation of BK-induced forearm vasodilatation by Ang-(1-7) in healthy untreated volunteers has been reported⁴⁵. In contrast, Ang-(1-7) given by brachial arterial infusion did not cause neither forearm vasodilation by itself nor potentiate BK vasodilatory response in patients with chronic heart failure treated with an ACE inhibitor⁴⁶. Further experiments in humans will be needed to provide conclusive answers.

CARDIOPROTECTIVE ROLE OF ANG-(1-7)

Ang-(1-7) has a biphasic effect on the incidence and duration of ischemia/reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts; that is, an antiarrhythmogenic effect at physiological concentrations⁴⁷ and an arrhythmogenic action at 100-fold higher concentrations⁴⁸, probably related to its facilitatory effect on norepine-

phrine release in the heart⁴⁹. The improvement of myocardial function in ischemia/reperfusion elicited by low concentrations of Ang-(1-7) occurs mainly through preventing the further reduction in systolic tension usually observed after reperfusion, without changing heart rate, and is a receptor-mediated mechanism involving release of BK and prostaglandins⁵⁰.

Loot *et al.*⁵¹ reported that Ang-(1-7) may preserve cardiac function and improve coronary perfusion and aortic endothelial function in an experimental rat model of heart failure produced by ligation of the left anterior descending coronary artery. Two weeks after ligation, a continuous intravenous infusion of Ang-(1-7) for 8 weeks prevented further deterioration of myocardial function, as shown by a 40% reduction in left ventricular end-diastolic pressure. Preservation of left ventricular function was accompanied by maintenance of baseline coronary blood flow and restoration of BK-induced coronary flow vasodilation. Moreover, vascular endothelial dysfunction was fully reversed and myocyte hypertrophy was attenuated by Ang-(1-7) infusion⁵¹. In accord, Ishiyama *et al.*⁵² demonstrated that activation of the RAS after myocardial infarction was associated with augmented Ang-(1-7) plasma concentrations that correlated inversely with left ventricular systolic pressure and mean arterial pressure. In fact, Ang-(1-7)-forming activity from both Ang I and Ang II is increased in ventricular membrane preparations from failing human heart ventricles⁵³. The cardiac effects of Ang-(1-7) may reflect a paracrine or autocrine action of the peptide since it has been demonstrated that rat cardiac myocytes, but not cardiac fibroblasts, contain a high density of Ang-(1-7) positive staining, which is significantly augmented in the functional myocardium of rats after coronary artery ligation^{54,55}. In accord, Ang-(1-7) was also demonstrated to be present in the interstitial fluid of the left ventricle of dogs⁵⁶. These studies about attenuation of ventricular dysfunction and remodeling in the presence of Ang-(1-7) provide evidences about a cardioprotective role of Ang-(1-7) in situations in which RAS is overactivated.

RENAL ACTIONS OF ANG-(1-7)

There is growing evidence that Ang-(1-7) plays a physiological role in the control of water and sodium balance, mainly through its effects on the kidney. Studies *in vivo* and *in vitro* demonstrate that Ang-(1-7) increases Na⁺ and water excretion, with no changes in systemic blood pressure, renal blood flow or glomerular filtration rate⁵⁷⁻⁵⁹. García and Garvin⁶⁰ have shown that Ang-(1-7) has a biphasic effect on fluid absorption in the rat proximal tubule; that is, physiological concentrations of Ang-(1-7) increase fluid and bicarbonate absorption, possibly through regulation of the Na⁺/H⁺ antiporter, whereas high concentrations decrease transport⁶⁰. In contrast, an antidiuretic action associated with an increase in urine osmolality and a decrease in creatinine clearance has been shown for Ang-(1-

7) in water-loaded rats⁶¹. The discrepancies may be related to the peptide concentration used and differences in experimental conditions or the route of administration and the site of the nephron exposed to Ang-(1-7).

The enhanced Na⁺ excretion elicited by Ang-(1-7) may be associated with the regulation of Na⁺, K⁺-ATPase, a key enzyme in renal Na⁺ reabsorption⁶². In fact, it has been demonstrated that Ang-(1-7) has an inhibitory effect on rat renal Na⁺, K⁺-ATPase activity^{59,63}. However, Caruso-Neves *et al.*⁶⁴ have shown in guinea pig renal cortex that high concentrations of Ang-(1-7) do not modify the ouabain-sensitive Na⁺, K⁺-ATPase but inhibit the ouabain-insensitive Na⁺-ATPase, another active transporter involved in Na⁺ reabsorption but 10 times less active than Na⁺, K⁺-ATPase⁶⁴.

Another effector of the natriuretic action of Ang-(1-7) may be NO. In the kidney NO regulates salt and fluid reabsorption, hemodynamics, renin secretion and tubuloglomerular feedback^{65,66}. Results from our laboratory show that Ang-(1-7) enhances nitric oxide synthase (NOS) activity in renal cortex and medulla isolated from normotensive rats and SHR, being more potent in SHR, and this effect is mediated by generation of BK (Figure 3, unpublished results).

Thus Ang-(1-7) may act as a physiological opponent of Ang II, attenuating the effects of excessive Ang II levels on renal function. In fact, infusion of Ang-(1-7) did not prevent the decreases in glomerular filtration rate and renal plasma flow caused by Ang II but completely blunted Ang II-induced decreases in Na⁺ excretion⁶⁷.

ANTIPROLIFERATIVE FUNCTION OF ANG-(1-7)

In contrast to Ang II, Ang-(1-7) inhibits angiogenesis⁶⁸ and caused dose-dependent inhibition of cultured vascular smooth muscle cells growth⁶⁹ as well as reduced neointima formation after injury of the rat carotid artery⁷⁰ or stent implantation in the rat abdominal aorta⁷¹. The reduction in neointimal formation was accompanied by an improvement of endothelial function⁷¹. The molecular mechanism of the antiproliferative effect of Ang-(1-7) includes stimulation of prostaglandin and cAMP production as well as inhibition of mitogen-activated protein kinases⁷².

Ang-(1-7) not only acts as an antiproliferative agent in vascular cells but also significantly reduces hypertrophy of cardiomyocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts^{51,73} and inhibits serum-stimulated growth in human lung cancer cells⁷⁴.

These studies indicate that Ang-(1-7) serves as an endogenous regulator of cardiovascular cell growth.

ANTITHROMBOTIC EFFECT OF ANG-(1-7)

In contrast to the prothrombotic activity documented for Ang II, intravenous infusion of Ang-(1-7) into hypertensive rats with venous thrombosis reduced thrombus weight by 50% to 70%

via a NO- and prostacyclin-mediated mechanism⁷⁵. Similarly, the antithrombotic effect of captopril, an ACE inhibitor, and losartan, an Ang receptor blocker, were attenuated by an Ang-(1-7)-specific receptor antagonist, demonstrating the involvement of endogenous Ang-(1-7) in the antithrombotic effect of RAS blockers⁷⁵.

RECEPTOR-MEDIATED ANG-(1-7) EFFECTS

The Mas protooncogene, originally considered to be an "orphan" G-protein coupled receptor associated with phospholipase C activation⁷⁶, has been shown to bind Ang-(1-7) and is involved in its biological actions⁷⁷. Genetic deletion of the Mas receptor abolishes not only the binding of Ang-(1-7) to mouse kidneys but also the Ang-(1-7)-induced relaxation and antidiuretic responses, suggesting that Mas is a functional receptor for Ang-(1-7)⁷⁷.

Although a specific receptor has been demonstrated for Ang-(1-7)⁷⁷, some of its effects are blocked by a specific antagonist for AT₁ or AT₂ receptors^{29,41,49,59,60,64}, suggesting

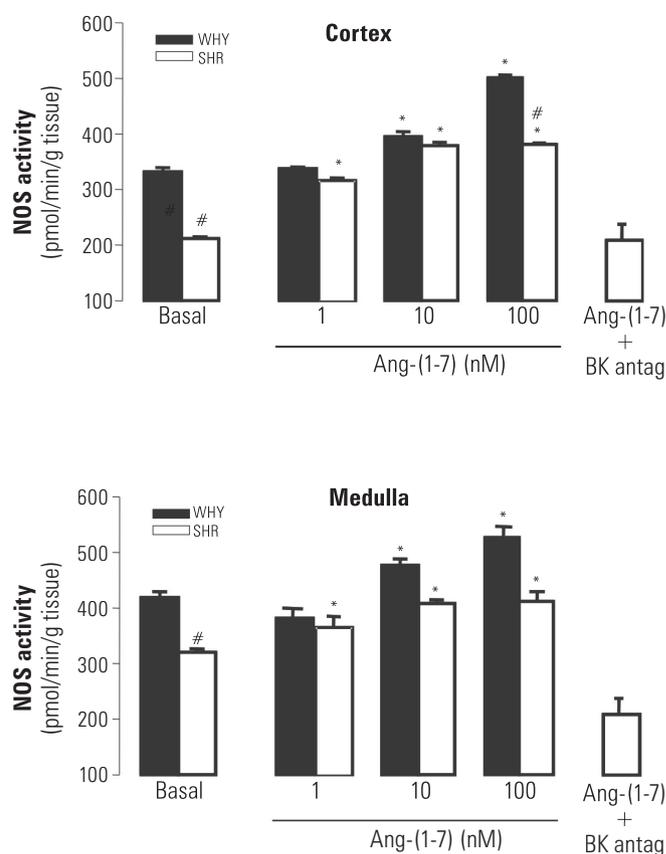


Figure 3. Effect of Ang-(1-7) on nitric oxide synthase (NOS) activity in renal cortex (top) and medulla (below) isolated from Wistar-Kyoto (WKY) rats or SHR. NOS activity was measured in the absence or presence of Ang-(1-7) (1-100 nM) or 10 nM Ang-(1-7) plus 100 nM icatibant, a B₂ receptor antagonist, according to the method of Quadri *et al.*⁸¹. * P < 0.05 respect to basal; # P < 0.05 respect to WKY.

participation of both receptors. Accordingly, Ang-(1-7) binds to renal AT₁ receptors with high affinity⁷⁸ and increases AT₁ mRNA differentially in vascular smooth muscle cells from SHR and Wistar-Kyoto rats in a strain-specific manner⁷⁹. In contrast, at micromolar concentrations Ang-(1-7) acts as a weak agonist at the AT₁ receptor in vascular smooth muscle cells and downregulates AT₁ receptors by reducing the total number of binding sites for Ang II⁸⁰.

CONCLUSIONS

Ang-(1-7) appears to play an important role in the pathogenesis of hypertension and cardiovascular diseases as well as in the beneficial effects of ACE inhibitors and Ang receptor blockers. Opposing the pressor and trophic actions of Ang II, Ang-(1-7) acts as vasodilator and vasodepressor, natriuretic and diuretic, antiproliferative, anti-thrombotic and cardioprotective agent (Table 1). These responses demonstrate that Ang-(1-7) is a physiological endogenous peptide that counteracts the actions of Ang II, especially in situations where Ang II activity is increased, such as hypertension. Thus the RAS is composed of both pressor and depressor systems and imbalances between these opposing systems may contribute to the evolution of hypertension. Strategies to further augment Ang-(1-7) levels or mimic its effects may permit a new approach to the treatment of heart failure and hypertension.

Table 1. Effects of angiotensin-(1-7).

- reduction of blood pressure in hypertensive rats
- improvement of baroreflex sensitivity
- diminution of norepinephrine release
- vasodilation
- potentiation of bradykinin-induced vasodilation
- antiarrhythmogenic
- attenuation of ventricular dysfunction and remodeling
- improvement of coronary perfusion
- impairment of aortic endothelial function
- improvement of myocardial function
- reduction of myocyte hypertrophy
- natriuresis and diuresis
- inhibition of cell growth
- antithrombotic
- inhibition of angiogenesis
- diminution of lung cancer growth

REFERENCES

1. Welches WR, Santos RAS, Chappell MC, Brosnihan KB, Greene LJ, Ferrario CM. Evidence that prolyl endopeptidase participates in the processing of brain angiotensin. *J Hypertens* 1991;9:631-8.
2. Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Conversion of angiotensin I to angiotensin-(1-7) by thimet oligopeptidase (EC 3.4.24.15) in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Med Biol* 1994;5:129-37.
3. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J* 2004;383:45-51.
4. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822-8.
5. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:166-9.
6. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:93-101.
7. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-43.
8. Zisman LS, Meixell GE, Bristow MR, Canver CC. Angiotensin-(1-7) formation in the intact human heart. In vivo dependence on angiotensin II as substrate. *Circulation* 2003;108:1679-81.
9. Paula RD, Lima CV, Khosla MC, Santos RAS. Angiotensin-(1-7) potentiates the hypotensive effect of bradykinin in conscious rats. *Hypertension* 1995;26:1154-9.
10. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Peptides* 1993;14:679-84.
11. Benter IF, Ferrario CM, Morris M, Diz DI. Antihypertensive actions of angiotensin-(1-7) in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1995;269:H313-9.
12. Widdop RE, Sampey DB, Jarrott B. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) in conscious spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999;34(part 2):964-8.
13. Dobruch J, Paczwa P, Lon S, Khosla MC, Szczepauska-Sadowska E. Hypotensive function of the brain angiotensin-(1-7) in Sprague-Dawley and renin transgenic rats. *J Physiol Pharmacol* 2003;54:371-81.
14. Moriguchi A, Tallant EA, Matsumura K, et al. Opposing actions of angiotensin-(1-7) and angiotensin II in the brain of transgenic hypertensive rats. *Hypertension* 1995;25:1260-5.
15. Benter IF, Diz DI, Ferrario CM. Pressor and reflex sensitivity is altered in spontaneously hypertensive rats treated with angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1995;26:1138-44.
16. Roks AJ, van-Geel PP, Pinto YM, Buikema H, Henning RH, deZeeuw D, van-Gilst WH. Angiotensin-(1-7) is a modulator of the human renin-angiotensin system. *Hypertension* 1999;34(part 2):296-301.
17. Mahon JM, Carr RD, Nicol AK, Hendersen IW. Angiotensin-(1-7) is an antagonist at the type 1 angiotensin II receptor. *J Hypertens* 1994;12:1377-81.
18. Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RAS, Khosla MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. Cardiovascular effects of angiotensin-(1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol* 1989;257:H324-9.
19. Fontes MAP, Silva LCS, Campagnole-Santos MJ, Khosla MC, Guertzenstein PG, Santos RAS. Evidence that angiotensin-(1-7) plays a critical role in the central control of blood pressure at the ventrolateral medulla acting through specific receptor. *Brain Res* 1994;665:175-80.
20. Silva-Barcellos NM, Frézard F, Caligiore S, Santos RAS. Long-lasting cardiovascular effects of liposome-entrapped angiotensin-(1-7) at the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 2001;38:1266-71.
21. Campagnole-Santos MJ, Heringer SB, Batista EN, Khosla MC, Santos RAS. Differential baroreceptor reflex modulation by centrally infused angiotensin peptides. *Am J Physiol* 1992;263:R89-R94.
22. Chavez GZ, Caligiore SM, Santos RAS, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ. Modulation of the baroreflex control of heart rate by angiotensin-(1-7) at the nucleus tractus solitarius of normotensive and hypertensive rats. *J Hypertens* 2000;18:1841-8.
23. Heringer-Walther S, Batista EN, Walther T, Khosla MC, Santos RAS, Campagnole-Santos MJ. Baroreflex improvement in SHR after ACE inhibition involves angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2001;37:1309-14.
24. Britto RR, Santos RAS, Fagundes-Moura CR, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ. Role of angiotensin-(1-7) in the modulation of the baroreflex in renovascular hypertensive rats. *Hypertension* 1997;30(part 2):549-556.
25. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Effects of converting enzyme inhibitors on angiotensin and bradykinin peptides. *Hypertension* 1994;23:439-49.
26. Campbell DJ, Kladis A, Duncan AM. Nephrectomy, converting enzyme inhibition and angiotensin peptides. *Hypertension* 1993;22:513-22.
27. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin-(1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:799-805.
28. Iyer SN, Chappell MC, Averill DB, Diz DI, Ferrario CM. Vasodepressor actions of angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan. *Hypertension* 1998;31:699-705.
29. Gironacci MM, Valera MS, Yujnovsky I, Peña C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism on norepinephrine release in hypertensive rats. *Hypertension* 2004;44:1-5.

30. Gironacci MM, Ujnovsky I, Gorzalczy S, Taira C, Peña C. Angiotensin-(1-7) inhibits the angiotensin II-enhanced norepinephrine release in coarcted hypertensive rats. *Regul Pept* 2004;118:45-9.
31. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension* 1996;27[part 2]:523-8.
32. le Tran Y, Forster C. Angiotensin-(1-7) and the rat aorta: modulation by the endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:676-82.
33. Osei SY, Ahima RS, Mlnkes RK, Weaver JP, Khosla MC, Kadowitz PJ. Differential responses to angiotensin-(1-7) in the feline mesenteric and hindquarters vascular beds. *Eur J Pharmacol* 1993;234:35-42.
34. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. *Hypertension* 2002;39:799-802.
35. Machado RDP, Ferreira MAND, Belo AV, Santos RAS, Andrade SP. Vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in mature and sponge-induced neovasculature. *Regul Pept* 2002;107:105-13.
36. Soares de Moura R, Resende AC, Emiliano AF, et al. The role of bradykinin, AT₂ and angiotensin-(1-7) receptors in the EDRF-dependent vasodilator effect of angiotensin II on the isolated mesenteric vascular bed of the rat. *Br J Pharmacol* 2004;141:860-6.
37. Neves LAA, Williams AF, Averill DB, Ferrario CM, Walkup MP, Brosnihan KB. Pregnancy enhances the angiotensin (Ang)-(1-7) vasodilator response in mesenteric arteries and increases the renal concentration and urinary excretion of Ang-(1-7). *Endocrinology* 2003;144:3338-43.
38. Brosnihan KB, Neves LAA, Joyner J, et al. Enhanced renal immunocytochemical expression of Ang-(1-7) and ACE2 during pregnancy. *Hypertension* 2003;42[part 2]:749-53.
39. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997;29[part 2]:394-400.
40. Oliveira MA, Fortes ZB, Santos RAS, Khosla MC, Carvalho MHC. Synergistic effect of angiotensin-(1-7) on bradykinin-induced vasodilation on rat mesenteric microvessels in vivo. *Peptides* 1999;20:1195-201.
41. Gorelik G, Carbini LA, Scicli AG. Angiotensin-(1-7) induces bradykinin-mediated relaxation in porcine coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:403-10.
42. Fernandes L, Fortes ZB, Nigro D, Tostes RCA, Santos RAS, Carvalho MHC. Potentiation of bradykinin by angiotensin-(1-7) on arterioles of spontaneously hypertensive rats studied in vivo. *Hypertension* 2001;37[Part 2]:703-9.
43. Almeida AP, Fábregas BC, Madureira MM, Santos RJS, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. Angiotensin-(1-7) potentiates the coronary vasodilatory effect of bradykinin in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:709-13.
44. Oliveira MA, Carvalho MHC, Nigro D, Tostes RCA, Fortes ZB. Angiotensin-(1-7) and bradykinin interaction in diabetes mellitus: in vivo study. *Peptides* 2002;23:1449-55.
45. Ueda S, Masumori-Maemoto S, Ashino K, Nagahara T, Gotoh E, Umemura S, Ishii M. Angiotensin-(1-7) attenuates vasoconstriction evoked by angiotensin II but not by noradrenaline in man. *Hypertension* 2000;35:998-1001.
46. Davie AP, McMurray JJV. Effect of angiotensin-(1-7) and bradykinin in patients with heart failure treated with an ACE inhibitor. *Hypertension* 1999;34:457-60.
47. Ferreira AJ, Santos RAS, Almeida AP. Angiotensin-(1-7) cardioprotective effect in myocardial ischemia/reperfusion. *Hypertension* 2001;38[part 2]:665-8.
48. Neves LAA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RAS. Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res* 1997;30:801-9.
49. Gironacci MM, Adler-Graschinsky E, Peña C, and Enero MA. Effects of angiotensin II and angiotensin (1-7) on the release of [³H]-norepinephrine from rat atria. *Hypertension* 1994;24:457-60.
50. Ferreira AJ, Santos RAS, Almeida AP. Angiotensin-(1-7) improves the post-ischemic function in isolated perfused rat hearts. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:1083-90.
51. Loot AE, Roks AJM, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJH, Boomsma F, van Gilst WH. Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2002;105:1548-50.
52. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension* 2004;43:970-6.
53. Zisman LS, Keller RS, Weaver B, Lin Q, Speth R, Bristow MR, Canver CC. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles. *Circulation* 2003;108:1707-12.
54. Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM. Cardiac angiotensin-(1-7) in ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2141-6.
55. Ferrario CM. Does angiotensin-(1-7) contribute to cardiac adaptation and preservation of endothelial function in heart failure?. *Circulation* 2002;105:1523-5.
56. Wei CC, Ferrario CM, Brosnihan KB, Farrell DM, Bradley WE, Jaffa AA, Dell'Italia LJ. Angiotensin peptides modulate bradykinin levels in the interstitium of the dog heart in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:324-9.
57. Andreatta-van Leyen S, Romero MF, Khosla MC, Douglas JG. Modulation of phospholipase A2 activity and sodium transport by angiotensin-(1-7). *Kidney Int* 1993;44:932-6.
58. Delli Pizzi AM, Hilchey SD, Bell-Quilley CP. Natriuretic action of angiotensin-(1-7). *Br J Pharmacol* 1994;111:1-3.
59. Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): in vivo and in vitro studies. *Am J Physiol* 1996;270:F141-7.
60. Garcia NH, Garvin JL. Angiotensin-(1-7) has a biphasic effect on fluid absorption in the proximal straight tubule. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1133-8.
61. Santos RAS, Simões e Silva AC, Magaldi AJ, et al. Evidence for a physiological role of angiotensin-(1-7) in the control of hydroelectrolyte balance. *Hypertension* 1996;27:875-84.
62. Féraille E, Doucet A. Sodium-potassium-adenosinetriphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev* 2001;81:345-415.
63. López Ordieres MG, Gironacci MM, Rodriguez de Lorez Arnais G, Peña C. Effect of angiotensin-(1-7) on ATPase activities in several tissues. *Regul Pept* 1998;77:135-9.
64. Caruso-Neves C, Lara LS, Rangel LBA, Grossi AL, Lopes AG. Angiotensin-(1-7) modulates the ouabain-insensitive Na⁺-ATPase activity from basolateral membrane of the proximal tubule. *Biochem Biophys Acta* 2000;1467:189-97.
65. Ortiz PA, Garvin JL. Cardiovascular and renal control in NOS-deficient mouse models. *Am J Physiol* 2003;284:R628-38.
66. Ortiz PA, Garvin JL. Role of nitric oxide in the regulation of nephron transport. *Am J Physiol* 2002;282:F777-84.
67. Bürgelová M, Kramer HJ, Teplan V, et al. Intrarenal infusion of angiotensin-(1-7) modulates renal functional responses to exogenous angiotensin II in the rat. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:202-10.
68. Machado RD, Santos RAS, Andrade SP. Opposing actions of angiotensins on angiogenesis. *Life Sci* 2000;66:67-76.
69. Freeman EJ, Chilsolm GM, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1996;28:104-8.
70. Strawn WB, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension* 1999;33[part II]:207-11.
71. Langeveld B, van Gilst WH, Tio RA, Zijlstra F, Roks AJM. Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat. *Hypertension* 2005;45:1-4.
72. Tallant EA, Clark MA. Molecular mechanisms of inhibition of vascular growth by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2003;42:574-9.
73. Tallant EA, Howard LT, Dancho B, Gallaher PE. Angiotensin-(1-7) reduces hypertrophy in cardiomyocytes and hyperplasia in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 2003;40:389, (abstract).
74. Gallaher PE, Tallant EA. Inhibition of human lung cancer cell growth by angiotensin-(1-7). *Carcinogenesis* 2004;25:2045-52.
75. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Pawlak D, Buczek W. Antithrombotic effect of captopril and losartan is mediated by angiotensin-(1-7). *Hypertension* 2002;40:774-9.
76. Poyner DR, Hawkins PT, Benton HP, Hanley MR. Changes in inositol lipids and phosphates after stimulation of the MAS-transfected NG115-401L-C3 cell line by mitogenic and non-mitogenic stimuli. *Biochem J* 1990;271:605-11.
77. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8258-63.
78. Gironacci MM, Coba M, Peña C. Angiotensin-(1-7) binds at the type 1 angiotensin II receptors in rat renal cortex. *Regul Pept* 1999;84:51-4.
79. Neves LAA, Santos RAS, Khosla MC, Milsted A. Angiotensin-(1-7) regulates the levels of angiotensin II receptor subtype AT1 mRNA differentially in a strain-specific fashion. *Regul Pept* 2000;95:99-107.
80. Clark MA, Diz DI, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) downregulates the angiotensin II type 1 receptor in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2001;37:1141-6.
81. Qadri F, Arens T, Schwarz E, Hauser W, Dendorfer A, Dominiak P. Brain nitric oxide synthase activity in spontaneously hypertensive rats during development of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1687-94.



É com muita satisfação que aceitei a incumbência de coordenar essa edição da Revista Brasileira de Hipertensão relacionada ao tema Síndrome Metabólica. Como, provavelmente, já é do seu conhecimento, a Síndrome Metabólica foi mencionada na literatura há mais de oito décadas, porém, esta Síndrome tem sido mais bem caracterizada, do ponto de vista de definição, epidemiologia, mecanismos, prevalência e implicações clínicas só nas duas últimas décadas. Até o momento não há concordância por parte dos organismos internacionais em relação à definição da Síndrome Metabólica. O fato de dispormos de diferentes definições dificulta, de certa forma, a nossa prática. As definições mais conhecidas e utilizadas no momento são a da World Health Organization (WHO) e a do National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III). Uma outra classificação menos citada, porém já conhecida de muitos, é a da American Association Clinical Endocrinologists (AAACE). Acredito que, em breve, teremos uma única definição para facilitar a nossa prática clínica e permitir, assim, melhor caracterização da prevalência da Síndrome em diferentes países do mundo e inclusive no nosso meio. Um aspecto a ser ressaltado é que, independente da definição utilizada, a Síndrome Metabólica consiste no agrupamento de fatores de risco em um indivíduo e essa associação de fatores de risco resulta em alta morbidade e mortalidade cardiovasculares.

A Síndrome Metabólica trata de um agrupamento de diferentes fatores de risco cardiovascular e esses fatores de risco são estudados por diferentes especialidades médicas. Talvez, por isso, esse assunto tenha despertado o interesse de diferentes especialidades médicas como a clínica geral, a endocrinologia e a cardiologia. Embora essa Síndrome tenha sido muito discutida nos últimos anos, ainda não sabemos de forma clara quais são os mecanismos envolvidos na mesma. A predisposição genética, o sedentarismo, uma dieta hipercalórica e o estresse psicossocial são fatores considerados, a princípio, como importantes no desenvolvimento da Síndrome. A resistência à insulina, a hiperatividade do sistema nervoso simpático, hiperatividade do sistema renina-angiotensina e a ativação do eixo hipotálamo hipófise adrenal são alterações encontradas no paciente com a Síndrome Metabólica e estão envolvidas nos mecanismos da Síndrome. Nesse fascículo da Revista Brasileira de Hipertensão, foram discutidos vários aspectos relacionados à Síndrome, desde os mecanismos etiopatogênicos, a relação com a hipertensão arterial, com a obesidade, com a resistência à insulina, com o diabetes, a importância do eixo GH/IGF-1 nos mecanismos da Síndrome. Também será discutido nesse fascículo a respeito da Síndrome metabólica na criança e no adolescente, incluindo a abordagem não-farmacológica e farmacológica e prevenção para essa população, sobre o significado e o manuseio da intolerância à glicose, em pacientes admitidos com síndrome coronariana aguda e também teremos a visão do psicólogo e do nutricionista na abordagem não-farmacológica do paciente com a Síndrome Metabólica, aspecto muito importante na prática clínica. De modo que, tentamos, de uma forma resumida, trazer conhecimento atual descrito por profissionais com experiência pessoal em relação à tão discutida Síndrome. Enfatizamos, neste fascículo, a importância do antecedente familiar de hipertensão arterial, como componente da Síndrome Metabólica. Nesse sentido, há muita informação na literatura que nos dá suporte para pensar que o indivíduo filho de pais hipertensos tem maior suscetibilidade para desenvolver a Síndrome Metabólica, porém, a nosso ver, esse dado ainda não tem sido discutido com a devida importância em relação aos mecanismos da Síndrome e neste fascículo tentamos passar essa informação. Espero que tenham uma boa leitura.

Heno Ferreira Lopes
Editor Convidado

Hipertensão, obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica

Hypertension, obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome

Heno Ferreira Lopes¹

RESUMO

Os efeitos produzidos por fármacos ou medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são decorrentes de sua interação com componentes macromoleculares das células, como receptores, enzimas, proteínas transportadoras, canais iônicos. A ativação de um receptor modifica a função de componentes interligados ao mesmo, iniciando uma série de alterações intracelulares, como ativação de proteínas efetoras e geração de mensageiros secundários, que irão determinar mudanças na função celular. Existem quatro famílias de receptores: (1) acoplados a proteínas G; (2) nucleares; (3) com atividade enzimática intrínseca e (4) tipo canais iônicos. Os mensageiros secundários mais conhecidos são AMPc, GMPc, IP₃, DAG, íons Ca²⁺ e óxido nítrico. Os alvos celulares para os medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial são apresentados no texto.

PALAVRAS-CHAVE

História de hipertensão, resistência à insulina, síndrome metabólica.

ABSTRACT

The metabolic syndrome is a cardiovascular risk factor cluster in a patient. This syndrome has been studied and discussed a lot because it is related to high cardiovascular morbidity and mortality. Unfortunately at the moment we do not have a definitive definition for this syndrome. From the etiopathogenic point of view we can say that patients with genetic predisposition have the environmental influence and will develop the syndrome through the life. Offspring of hypertensive parents is a model to illustrate this situation. Between the pathophysiologic mechanisms we can appoint the importance of insulin resistance, increased sympathetic activity, increased activity of renin-angiotensin system, and hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. From clinical point of view, patients with the metabolic syndrome can show with central obesity, increased blood pressure, diabetes or impaired fasting glucose, and dyslipidemia.

KEY WORDS

History of hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome.

INTRODUÇÃO

A realização de estudos epidemiológicos permitiu e tem permitido caracterizar a importância de diferentes fatores de risco para a doença cardiovascular. A associação de fatores de risco, atualmente caracterizada por síndrome metabólica, tem sido motivo

de muita discussão e pesquisas. Esta síndrome merece atenção especial pelo importante impacto na morbidade e mortalidade cardiovasculares¹. A título de curiosidade, pode-se dizer que, embora muito discutida atualmente, as primeiras observações a respeito da síndrome metabólica foram na década de 1920².

Recebido: 13/06/2005 Aceito: 17/07/2005

1 Médico Assistente da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-FMUSP). Doutor em Cardiologia pela FMUSP.

Correspondência para: Heno Ferreira Lopes. Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor-FMUSP), Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, sala 8, bloco II – Cerqueira César – 05403-000 – São Paulo – SP. Tel. (11) 3069-5084; fax 3069 5391; e-mail: hipheno@incor.usp.br

Porém, as observações clínicas que deram maior evidência à síndrome foram feitas no final da década de 1980, pelo Dr. Reaven³. Embora largamente discutida atualmente, existem fatores limitantes no sentido de mais bem caracterizar a prevalência da síndrome metabólica em diferentes partes do mundo, incluindo o Brasil. Dentre os fatores limitantes, pode-se destacar a falta de critério único e definitivo para definir a síndrome. Independente desse critério único e definitivo, sabe-se que se trata da associação de fatores de risco cardiovascular em um indivíduo. Dentre os fatores de risco envolvidos na síndrome, pode-se destacar o aumento da pressão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose, glicemia de jejum alterada, diabetes do tipo 2, obesidade central, aumento da fração LDL-colesterol pequena e densa principalmente em diabéticos, aumento dos triglicérides e HDL-colesterol baixo. Além dos fatores de risco acima mencionados, os distúrbios da coagulação sanguínea (aumento da adesividade plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio = PAI-1) e a microalbuminúria também são mencionados como componentes da síndrome. Tudo indica que a obesidade central, pressão arterial aumentada, aumento de triglicérides, glicemia de jejum alterada e HDL-colesterol baixo são os principais componentes para definir a síndrome metabólica⁴. A prevalência da síndrome metabólica é alta em alguns países e aumenta com idade⁵. Essa prevalência aumenta significativamente quando se avaliam grupos de pacientes com uma determinada patologia como diabetes, hipertensão e obesidade. Um grande número de estudos na literatura sugere a história familiar de hipertensão arterial como importante fator predisponente para o desenvolvimento da síndrome metabólica. De modo que, há forte associação de hipertensão e distúrbios metabólicos, provavelmente em caráter genético ou familiar. Porém, esse assunto não tem recebido a devida importância nos estudos atuais relacionados à síndrome. Neste artigo de revisão, discutiremos esse aspecto, levando em conta a nossa experiência pessoal e dados da literatura. Também será discutida a respeito da importância da obesidade, principalmente a central, e da resistência à insulina nos mecanismos fisiopatogênicos da síndrome metabólica.

HIPERTENSÃO ARTERIAL E SÍNDROME METABÓLICA

Os dados da literatura levam a pensar que a síndrome metabólica resulta da interação de fatores relacionados ao indivíduo (predisposição genética para hipertensão arterial e vida sedentária), com fatores relacionados ao meio ambiente (estresse psicossocial, dieta hipercalórica e sal). Essa interação, do indivíduo geneticamente predisposto com o meio ambiente, vai resultar em alterações no organismo caracterizadas pelo aumento da atividade simpática, do sistema renina-angiotensina, aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e resistência à

insulina. Essas alterações fazem parte do fenótipo intermediário do indivíduo e vão resultar em alterações orgânicas observadas no paciente com síndrome metabólica. Dentre as alterações orgânicas observadas pode-se destacar o aumento da pressão arterial, a obesidade central, glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose ou diabetes, aumento de triglicérides, HDL-colesterol baixo, aumento de ácidos graxos livres (AGL), hiperuricemia, estado pró-trombótico, pró-inflamatório e de pró-coagulabilidade, disfunção endotelial, microalbuminúria e outras alterações (Figura 1). A associação de pressão arterial elevada com aumento de insulina, triglicérides, colesterol, maior peso e HDL-colesterol baixo foi muito bem caracterizada no estudo de Tecumseh⁶. Não só o aumento da pressão arterial está associado com alterações do metabolismo lipídico e glicídico, mas a história familiar de hipertensão também está associada com essas alterações. Em estudo realizado por Grunfeld *et al.* ficou evidente que crianças normais, filhas de pais hipertensos, apresentam nível de insulinemia de jejum maior que os filhos de pais normotensos⁷. Em estudo realizado por Misra *et al.*, os indivíduos normais filhos de pais hipertensos, quando comparados com os filhos de pais normotensos, apresentavam maior nível de pressão arterial, de triglicérides, de insulina, menor nível de HDL-colesterol. Outro estudo interessante, nesse sentido, foi realizado por Ferrari *et al.*⁸, que demonstraram maior pressão arterial, nível de triglicérides, insulina, colesterol total, LDL-colesterol, maior relação colesterol total/HDL-colesterol em indivíduos normais com história familiar positiva para hipertensão arterial, comparado com filhos de pais normotensos. Em estudo realizado com indivíduos jovens, normais, filhos de pais hipertensos e normotensos, pareados para idade e índice de massa corpórea, demonstrou-se que os filhos de pais hipertensos tinham maior valores de pressão arterial, frequência cardíaca, triglicérides, relação colesterol total/HDL-colesterol, comparado com os filhos de pais normotensos⁹. Em outro estudo, envolvendo indivíduos normais filhos de pais com hipertensão maligna e filhos de pais normotensos, mostrou-se que os filhos de pais com hipertensão maligna têm maiores valores para pressão arterial, triglicérides, insulina, menor valor para HDL-colesterol, maior índice de massa corpórea e maior relação insulina/glicose¹⁰. A maior relação insulina/glicose sugere resistência à insulina nessa população. Os dados encontrados neste estudo, embora em uma população menor, em parte, são semelhantes aos encontrados no estudo realizado na comunidade de Tecumseh. Os dados da literatura levam a pensar que a história familiar para hipertensão tem relação direta com a síndrome metabólica. Provavelmente, os indivíduos com predisposição genética para hipertensão também apresentam polimorfismos genéticos para obesidade central e alterações metabólicas. Parte dessas alterações metabólicas são conseqüências da atividade aumentada do

tecido adiposo. Do ponto de vista genético propriamente dito, um dos estudos mais interessantes até o momento é o de Iwai *et al.*, envolvendo 4.000 indivíduos, que mostrou a associação do gene SAH, considerado como candidato para a hipertensão arterial, com obesidade e hipertrigliceridemia¹¹.

Está bem estabelecido que os AGL têm importante participação nos mecanismos da síndrome metabólica, têm valor preditivo em relação ao desenvolvimento futuro de hipertensão¹², estão relacionados com a sensibilidade à insulina e estão elevados nos pacientes obesos. Em um estudo envolvendo indivíduos normais, filhos de pais hipertensos, demonstrou-se que os filhos de pais hipertensos submetidos à sobrecarga de AGL (infusão de Intralipid®) apresentam maior elevação da pressão arterial em relação aos filhos de pais normotensos¹³. Embora esse tenha sido um estudo em que se testou a resposta aguda da pressão arterial à sobrecarga de AGL, essa resposta leva a pensar que os AGL têm participação na fisiopatogênese da hipertensão arterial, presente na síndrome metabólica, principalmente, nos indivíduos com antecedente familiar de hipertensão arterial.

OBESIDADE CENTRAL E SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade central é um componente importante da síndrome metabólica e tem relação muito direta com os mecanismos

fisiopatogênicos da síndrome. Enquanto os estudos da literatura apontam o antecedente familiar para hipertensão como um fator relacionado ao indivíduo, ou seja, ele tem predisposição genética para desenvolver a síndrome metabólica, a obesidade parece ser uma consequência de desequilíbrio hormonal (principalmente a ativação do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal) e de uma dieta hipercalórica.

Do ponto de vista de fisiopatogenia pode-se dizer que o tecido adiposo não é simplesmente um reservatório de gordura, como fonte de energia acumulada, mas principalmente, um órgão muito ativo do ponto de vista metabólico e secretório, liberando para a circulação sistêmica, além dos AGL, grande número de peptídeos ativos, fatores do complemento e citocinas¹⁴. Deve ficar claro que a adiposidade de distribuição central ou intra-abdominal é que tem relação direta com as alterações metabólicas e citocinas encontradas nos pacientes com a síndrome metabólica. Os AGL estão entre os principais fatores liberados para a circulação pelo tecido adiposo. Eles compreendem a cadeia lateral dos triglicérides, têm grande importância nos mecanismos da síndrome e encontram-se elevados em indivíduos com obesidade intra-abdominal. Quando os AGL permanecem elevados por tempo prolongado têm ação direta sobre a sinalização da insulina em nível muscular e hepático, reduzindo as respostas normais à insulina, isto é, diminuindo a incorporação de glicose pelo músculo esquelético, aumentando

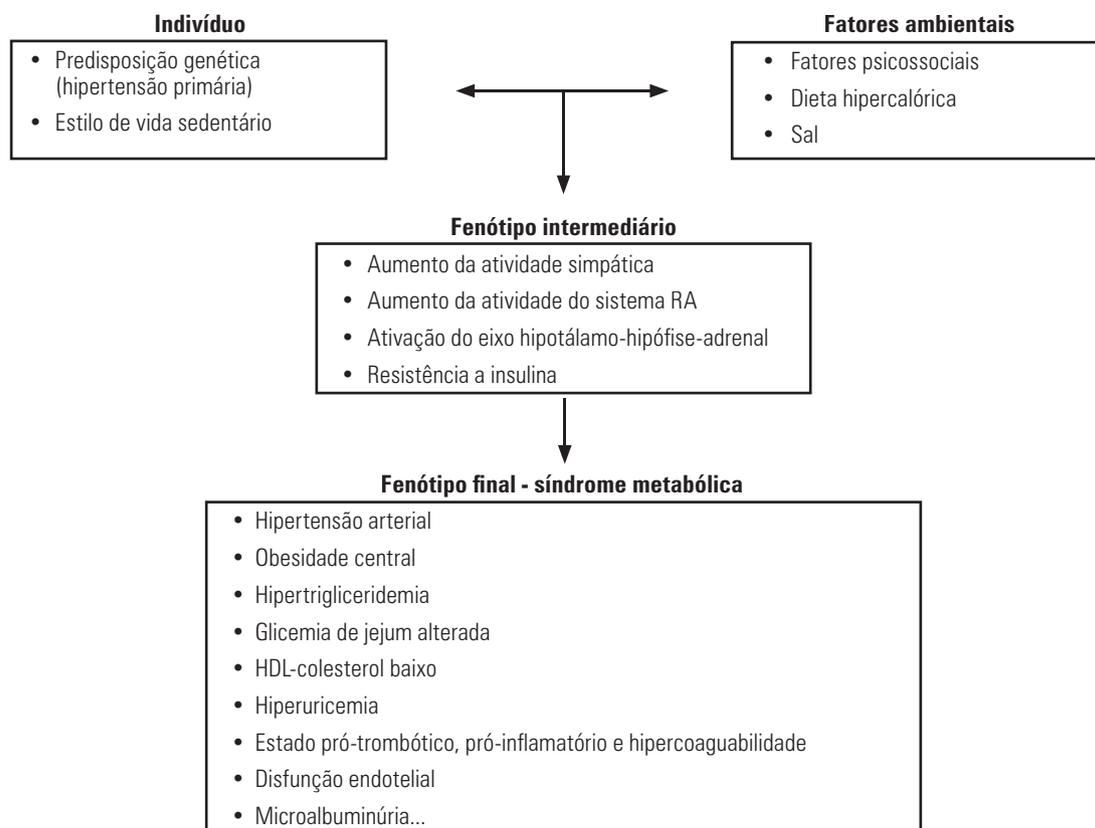


Figura 1. Visão esquemática dos possíveis mecanismos envolvidos na síndrome metabólica.

a neoglicogênese e o fornecimento de glicose do fígado para a circulação. O excesso de AGL no músculo e no fígado resulta no acúmulo de AcilCoA, pois, enquanto a glicose fornece três Acil-CoA, os AGL fornecem em média oito, que estimulam as enzimas com atividade serina-quinase, cuja atividade fosforilativa contra-põe-se à ação mediada pelo receptor de insulina que é atividade tirosina-quinase¹⁵. Uma alteração metabólica importante, nesta cadeia de eventos, é a deposição ectópica de triglicérides, que ocorre associada à obesidade intra-abdominal, e esse excesso de gordura passa a ser lesivo ao organismo. Dentre os produtos do tecido adiposo visceral pode-se destacar, além dos AGL, a leptina, a resistina, o TNF- α , os receptores de TNF- α , a IL-6, a PCR, a adiponectina, o C3aDesArg e vários outros. As evidências, na literatura médica, levam a crer que os produtos do adipócito (adipocitocinas) contribuem de alguma forma com alterações encontradas nos pacientes com a síndrome metabólica, como a hipertensão, resistência à insulina, hipertrigliceridemia, HDL-colesterol baixo e outros.

RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA

A resistência à insulina (RI) é caracterizada pela resposta inapropriada, principalmente nos tecidos periféricos, à ação da insulina. Ela parecia ser o componente primário da síndrome metabólica, de tal maneira que um dos nomes usados para definir a síndrome metabólica era síndrome da resistência à insulina. Não há dúvida de que a RI tem participação importante nos mecanismos da síndrome, porém, não parece ser uma alteração primária e sim um fenótipo intermediário naqueles indivíduos com predisposição genética que sofre influência do meio ambiente. A RI tem relação direta com a adiposidade e sabe-se que a obesidade central é o achado de maior prevalência na síndrome metabólica. A relação entre excesso de peso e RI é conhecida há muito tempo, contudo, não é muito claro se a RI é fator promotor ou simplesmente conseqüência do ganho de tecido adiposo. O verdadeiro mecanismo da RI não está muito claro, uma das hipóteses vigentes é de que ocorre o desenvolvimento de um sistema de retro-alimentação negativo entre ganho de peso e sensibilidade à insulina, de tal modo que o aumento de peso promoveria progressiva resistência à ação da insulina no sentido de desacelerar ganho de tecido adiposo ainda maior¹⁶. A hiperinsulinemia, nos indivíduos com RI, é uma conseqüência direta do aumento de secreção de insulina, que por sua vez é secundária ao deslocamento para a esquerda da curva de resposta de glicose estimulada por insulina associada à diminuição do clearance de insulina¹⁷. Como mencionado, uma hipótese para explicar a RI é de que ela seria conseqüência da obesidade e que funcionaria como sistema adaptativo que se oporia a ganho de peso excessivo. O aumento de peso (> 10%) em indivíduos adultos jovens resulta em aumento significativo na

incidência de RI, hipertensão arterial e dislipidemia, componentes da síndrome metabólica. Nessa população a hiperinsulinemia inicial tem valor preditivo para o desenvolvimento de dislipidemia e hipertensão arterial¹⁸. Esses dados sugerem que o ganho de peso precede o desenvolvimento da síndrome de RI.

Do ponto de vista da fisiopatogênese, a síndrome metabólica é complexa e provavelmente existe grande interação entre os fatores de risco presentes na síndrome. A hiperinsulinemia/RI parece ser um elo importante na fisiopatogênese da hipertensão arterial do paciente com a síndrome metabólica. Como já foi mencionado, crianças normais, filhas de pais hipertensos, apresentam nível de insulina plasmática maior do que os filhos de pais normotensos⁷. Ao contrário do que se discute na literatura, achamos que a RI presente em um grande número de pacientes com a síndrome metabólica é apenas um mais um fenótico intermediário, como por exemplo o aumento da atividade simpática, e não uma alteração primária na síndrome. Tudo indica que a RI, ao lado da atividade simpática aumentada, contribui para o desenvolvimento da hipertensão, principalmente, naqueles indivíduos com antecedente familiar de hipertensão.

SÍNDROME METABÓLICA

Em relação à síndrome metabólica propriamente dita pode-se dizer que é uma síndrome sem definição, que tem gerado muita discussão. Como mencionado, as evidências da literatura levam a crer que a síndrome metabólica resulta da influência do meio ambiente em indivíduos geneticamente predispostos. Defendemos a hipótese de que o antecedente de hipertensão tem papel importante no desenvolvimento da síndrome e de que fatores ambientais, tais como, o estresse psicossocial, dieta hipercalórica e o sal da dieta contribuem para o aparecimento de fenótipos intermediários, como o aumento da atividade simpática, do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a ativação do eixo-hipotálamo-hipófise adrenal e a RI, principalmente nos filhos de hipertensos. A RI é um componente importante da síndrome, porém, não parece ser uma alteração primária, como foi pensado anteriormente, mas um fenótipo intermediário naqueles indivíduos geneticamente predispostos. A obesidade central também é um componente importante na síndrome, mas não necessariamente um componente primário, como tem sido apontada atualmente. Tudo indica que a obesidade central resulta da interação de fatores genéticos e ambientais, dentre eles uma dieta hipercalórica e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que resulta no aumento de cortisol. O cortisol tem relação direta com a obesidade central naqueles pacientes que apresentam a hiper-expressão na produção da enzima 11-betahidroxiesteroide-dehidrogenase¹⁹. Apesar da importância que damos para a história familiar de hipertensão, esta não tem sido contemplada nos critérios adotados pelo NCEP/ATP III, para

definir o paciente com a síndrome metabólica⁴. De acordo com essa classificação considera-se como portador de síndrome metabólica o paciente que tem três ou mais dos seguintes fatores: obesidade central (circunferência abdominal > 88 cm para as mulheres e > que 102 cm para os homens), pressão arterial PA \geq 130 x 85 mmHg, glicemia de jejum \geq 110 mg/dL, triglicérides \geq 150 mg/dL, HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dL, nos homens e < 50 mg/dL, nas mulheres). A RI, e até mesmo o diabetes, também pode não estar presente no paciente com a síndrome metabólica conforme os critérios do NCEP/ATP III. Porém, de acordo com os critérios da OMS²⁰, considera-se como portador de síndrome metabólica indivíduos com intolerância à glicose, tolerância normal à glicose com RI ou diabetes e mais duas das seguintes alterações: uso de anti-hipertensivos e/ou pressão arterial \geq 140 x 90 mmHg, obesidade (índice de massa corpórea > 30 kg/m²), abdominal (relação cintura quadril > 0,90 no homem e > que 0,80 na mulher), triglicérides aumentado (\geq 150 mg/dL), HDL-colesterol baixo (< 35 mg/dL, no homem e < 39 mg/dL, na mulher) e microalbuminúria (excreção urinária de albumina \geq 20 μ g/min). Nesse caso, todo paciente portador de síndrome metabólica deve apresentar alteração do metabolismo da glicose e não necessariamente precisa ter hipertensão ou obesidade central. Recentemente, a International Diabetes Federation (IDF)²¹ divulgou um novo consenso em relação à síndrome metabólica. De acordo com esse consenso, para ser considerado como portador da síndrome metabólica o indivíduo deve ter obesidade central (circunferência abdominal \geq 94 cm para os homens e \geq 80 cm para as mulheres da Europa, variando de acordo com diferentes grupos étnicos), juntamente com dois ou mais dos seguintes: pressão arterial \geq 130 x 85 mmHg, glicemia de jejum \geq 100 mg/dL, triglicérides \geq 150 mg/dL, HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dL, nos homens e < 50 mg/dL, nas mulheres).

Para concluir este artigo de revisão pode-se dizer que a síndrome metabólica, independente da definição usada, é uma associação de fatores de risco cardiovascular em um mesmo indivíduo, a prevalência dessa associação de fatores de risco cardiovascular é alta, principalmente, nos países industrializados, ainda não existe um critério definitivo para o diagnóstico da síndrome metabólica, a história de hipertensão arterial parece ter papel importante no desenvolvimento da síndrome e por tratar-se de pacientes com risco cardiovascular aumentado, os

pacientes portadores da síndrome metabólica necessitam de uma atenção especial em termos de abordagem terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
2. Nilsson S. [Research contributions of Eskil Kylin]. *Sven Med Tidskr* 2001; 5:15-28.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
6. Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA* 1990;264:354-8.
7. Grunfeld B, Balzaret M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994;23:112-5.
8. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, *et al.* Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991;91:589-96.
9. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, *et al.* Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension* 1997;30:629-31.
10. Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* 2001;38:616-20.
11. Iwai N, Katsuya T, Mannami T, *et al.* Association between SAH, an acyl-CoA synthetase gene, and hypertriglyceridemia, obesity, and hypertension. *Circulation* 2002;105:41-7.
12. Fagot-Campagna A, Balkau B, Simon D, *et al.* High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study. *Int J Epidemiol* 1998;27:808-13.
13. Lopes HF, Stojilkovic MP, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. *Am J Hypertens* 2001;14:1032-7.
14. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
15. Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol* 2001;11:437-41.
16. Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000;101:975-80.
17. Alberti KG, Zimmet PZ. New diagnostic criteria and classification of diabetes--again? *Diabet Med* 1998;15:535-6.
18. Everson SA, Goldberg DE, Helmrigh SP, *et al.* Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1998;21:1637-43.
19. Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, *et al.* Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2738-44.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
21. <http://www.idf.org>

Papel do eixo GH/IGF-1 na fisiopatologia da síndrome metabólica: resistência insulínica e lesão de órgãos-alvo

GH/IGF-1 axis and the pathogenesis of metabolic syndrome: focus on insulin resistance and target organ damage

Jose Augusto S. Barreto-Filho¹, Joselina Luzia Menezes Oliveira¹, Celi Marques¹,
Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira¹

RESUMO

Síndrome metabólica é definida como um agrupamento de fatores lipídicos e não-lipídicos, de origem metabólica, tendo como marcador fisiopatológico comum a resistência insulínica. É uma entidade extremamente heterogênea, apresentando-se com 16 fenótipos possíveis. A busca do conhecimento de marcadores moleculares, de novos fenótipos intermediários e o entendimento da complexa interação genética/meio-ambiente (por exemplo, interação no micro-ambiente uterino) pode promover o aparecimento de novas terapias que visem facilitar o controle dos fatores hemodinâmicos e metabólicos definidores de síndrome metabólica e, conseqüentemente, amortizar a elevada morbimortalidade dos portadores desta síndrome epidêmica. Dentre estes mecanismos, emerge o eixo GH/IGF-1 como sistema candidato para explicar parte da sua expressão fenotípica.

Destacam-se, neste artigo, as evidências que apontam para: (1) associação entre síndrome metabólica e desregulação (hipofunção) do eixo GH/IGF-1; (2) associação entre deficiência de GH e expressão fenotípica da síndrome metabólica; e (3) perspectiva terapêutica da reposição de GH corrigindo as múltiplas alterações características da síndrome metabólica, quando da presença de deficiência relativa do GH.

PALAVRAS-CHAVE

Hormônio do crescimento, fator de crescimento *insulin-like I*, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Metabolic syndrome is defined as a cluster of lipidic and non lipidic factors, of metabolic cause, having insulin resistance as a common pathophysiological marker. It is a heterogeneous syndrome with sixteen possible phenotypes. The search for genetic markers, new intermediary phenotypes and the understanding of the complex interaction between genetic and environmental factors (e.g. uterus environment interaction) may allow the development of new therapies in order to control the hemodynamic and metabolic alterations of metabolic syndrome and, as a consequence, decrease the high morbidity and mortality of this epidemic syndrome.

As a new mechanism, it is emerging the GH/IGF-1 axis as a regulatory system to explain part of the metabolic syndrome phenotype.

In this paper, we point out to some evidences as: (1) association between metabolic syndrome and dysregulation (hypofunction) of GH/IGF-1 axis; (2) association between GH deficiency and the metabolic phenotype; and (3) perspectives of GH therapy correcting metabolic alterations presented by metabolic patients with relative GH deficiency.

KEY WORDS

Growth hormone, Insulin-like growth factor-1, metabolic syndrome.

Recebido: 18/06/2005 Aceito: 16/07/2005

¹ Professor adjunto de Cardiologia e Coordenador do Núcleo de Pós-graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe.

Correspondência para: Prof. Dr. José Augusto Barreto-Filho. Divisão de Cardiologia e Endocrinologia, Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe, Rua Cláudio Batista S/N, Bairro Sanatório – 49060-100 – Aracaju – SE. Telefone: (79) 218-1700; e-mail: joseaugusto@ufs.br / jose.augusto@sergipenet.com.br

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica é definida como o agrupamento de fatores lipídicos e não-lipídicos, de origem metabólica, tendo como marcador fisiopatológico comum a resistência insulínica. Embora existam vários mecanismos propostos para explicar a associação da elevação da pressão arterial, elevação do triglicérides, diminuição do HDL, obesidade central e intolerância à glicose em um mesmo indivíduo, a sua fisiopatogênese permanece obscura.

O fato é que síndrome metabólica, como definida pelos critérios do NCEP-ATP III, é uma entidade extremamente heterogênea apresentando-se com 16 fenótipos possíveis. Em uma condição A todos os cinco critérios definidores de síndrome metabólica estão presentes; em uma condição B existem cinco fenótipos possíveis, nos quais quatro dos critérios definidores estão presentes e; em uma condição C existem 11 fenótipos possíveis, nos quais três dos critérios definidores estão presentes (Figura 1).

Portanto, não é tarefa trivial encontrar um único mecanismo que explique todas essas variações de apresentação fenotípica. Acrescentando-se o fato de que cada um dos critérios definidores de síndrome metabólica se comporta como uma doença complexa, ou seja, resultante da interação entre fatores poligênicos e fatores ambientais, a tarefa de descobrir um mecanismo único é bastante improvável.

Mesmo com essas limitações de ordem conceitual e prática, a busca do conhecimento de marcadores moleculares, de novos fenótipos intermediários e o entendimento da complexa interação genética/meio-ambiente (por exemplo, interação no micro-ambiente uterino) pode promover o aparecimento de novas terapias que visem facilitar o controle dos fatores hemodinâmicos e metabólicos definidores de síndrome metabólica

e, conseqüentemente, amortizar a elevada morbimortalidade dos portadores desta síndrome epidêmica.

O hormônio do crescimento (GH) é um dos principais componentes do eixo somatotrófico. Sua secreção pela hipófise é controlada pelo hipotálamo primordialmente através de dois fatores: um de liberação, o GHRH (*Growth Hormone Releasing Factor*) e um de inibição, a somatostatina. A ação do GH decorre primariamente através da regulação periférica do IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*) e das IGFbps 1-6 (*Insulin-like Growth Factor Binding Proteins*), mas também através de ação direta na maioria das células do corpo humano¹.

Além do seu papel cardinal no crescimento somático, o eixo GH/IGF-1 auxilia na regulação de inúmeras funções que estão intimamente relacionadas com: (a) resistência insulínica, (b) expressão fenotípica dos fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica, e (c) fisiopatologia dos fenômenos tróficos e marcadores inflamatórios que caracterizam as principais lesões cardiovasculares associadas à síndrome metabólica, quais sejam, a aterosclerose e a hipertrofia ventricular esquerda².

Embora a acromegalia esteja associada à maior prevalência de hipertensão arterial, resistência insulínica, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, seu perfil fenotípico não é o clássico encontrado em portadores de síndrome metabólica^{3,4}.

Em contrapartida, a hipofunção do eixo GH/IGF-1 está associada a perfil metabólico e hemodinâmico semelhante ao encontrado na síndrome metabólica clássica⁵. Em adição, deficiência de GH (DGH) associa-se à disfunção endotelial, ao aumento da atividade inflamatória sistêmica e à elevação de marcadores pró-trombóticos, também componentes do espectro fisiopatológico da síndrome metabólica. Do ponto de vista epidemiológico, parece haver paralelismo entre a maior

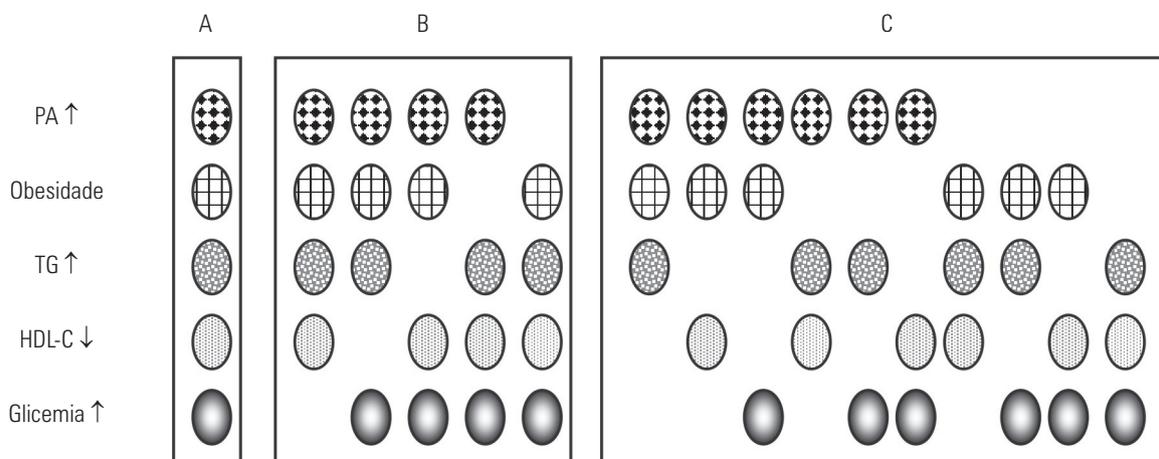


Figura 1. Fenótipos da síndrome metabólica.

prevalência de síndrome metabólica e DGH com a idade, reforçando a tese de que a DGH relativa adquirida possa participar da fisiopatogênese da síndrome metabólica².

Nesta revisão, será focado, primariamente, o status funcional do eixo GH/IGF-I no contexto da síndrome metabólica e o perfil de risco cardiovascular dos pacientes portadores de DGH absoluta e relativa. Também serão apresentados aspectos cardiovasculares peculiares encontrados na maior comunidade já relatada de portadores de deficiência isolada e vitalícia do hormônio do crescimento (anões de Itabainha [SE]).

EIXO GH/IGF-1 E FENÓTIPO DA SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade visceral pode ser considerada como elo fisiopatológico comum para o aparecimento do fenótipo característico da síndrome metabólica. Estudos do nosso grupo evidenciaram que, mesmo em crianças e adolescentes, a presença de obesidade agrega outros fatores de risco definidores de síndrome metabólica. A diminuição do HDL-C foi o único critério definidor da síndrome metabólica que não estava associado à obesidade central, nesta faixa etária⁶.

Obesidade visceral cursa com estado de hipofunção do eixo GH/IGF-1. Tem sido sistematicamente demonstrado a diminuição na meia-vida, na produção, na frequência e na amplitude da secreção pulsátil do GH em portadores de obesidade abdominal. Mesmo em crianças e adolescentes, em fase de crescimento, o IMC correlaciona-se negativamente com os níveis de função somatotrófica. Como contraprova da participação da obesidade na desregulação do eixo somatotrófico é observado sua reversão

com a perda de peso. O mecanismo do como ocorre depressão da função somatotrófica ainda é motivo de especulação. É provável que o aumento dos ácidos graxos livres iniba a liberação de GH pela hipófise. A própria hiperinsulinemia, característica fisiopatológica cardinal da síndrome metabólica, exerce efeito inibitório na liberação de GH pelos somatotrofos. Através do bloqueio na síntese das IGFbps pelo fígado, a hiperinsulinemia pode causar aumento da fração livre do IGF-I. Este aumento do IGF-I livre é fundamental para manter o crescimento somático inalterado. Entretanto, o aumento do IGF-I livre pode contribuir na fisiopatologia da lesão de órgãos-alvo, associadas à síndrome metabólica, como se descreverá adiante² (Figura 2).

Em relação à participação da DGH no perfil fenotípico da síndrome metabólica, sabe-se que a DGH altera significativamente a composição corporal e associa-se à obesidade central. De maneira geral, portadores de DGH tendem a apresentar aumento da massa gorda e depósito de gordura, preferencialmente abdominal. Portanto, parte do risco cardiovascular em pacientes portadores de DGH deve decorrer da associação dessa síndrome com obesidade visceral (Figura 3). Em suma, tanto a obesidade desregula o eixo GH/IGF-1, como a DGH pode favorecer o aparecimento de obesidade. Qualquer que seja a ordem cronológica dos eventos é plausível supor que, uma vez instalada a obesidade sua consequência sobre o eixo GH/IGF-1 pode amplificar a desregulação metabólica primária observada em pacientes obesos².

O GH é um hormônio antagonico de alguns dos efeitos da insulina, portanto, seria esperado que portadores de DGH apresentassem tendência à hipoglicemia e níveis reduzidos de insulina. Este fenômeno só é observado em neonatos porta-

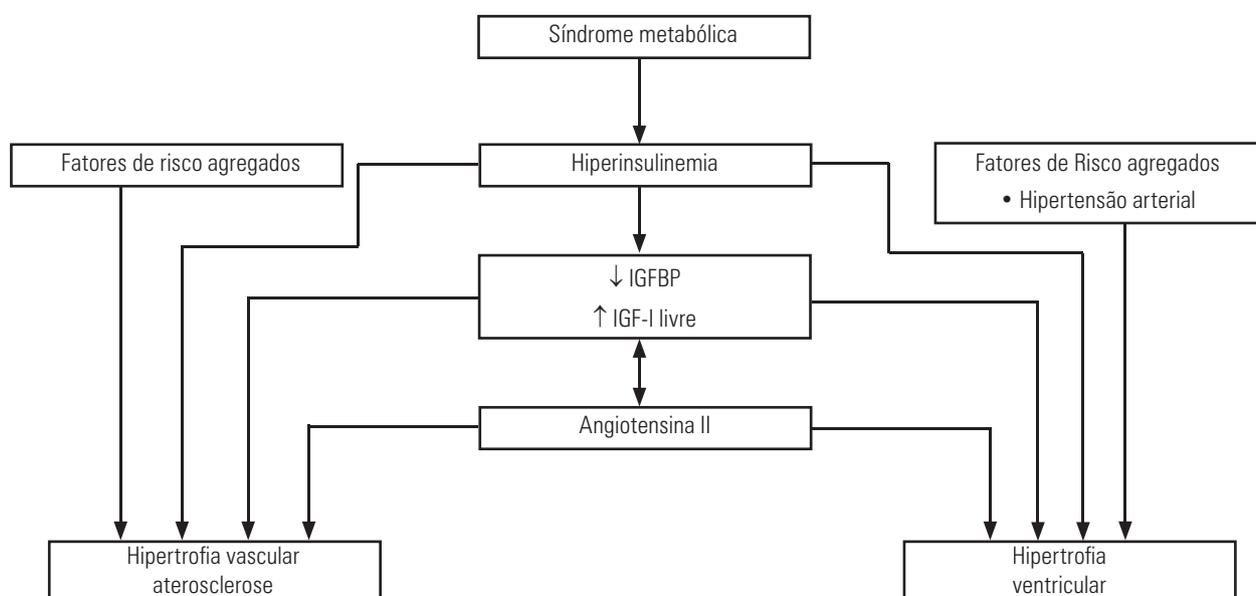


Figura 2. Síndrome metabólica, eixo GH/IGF-1 e lesão de órgãos-alvo.

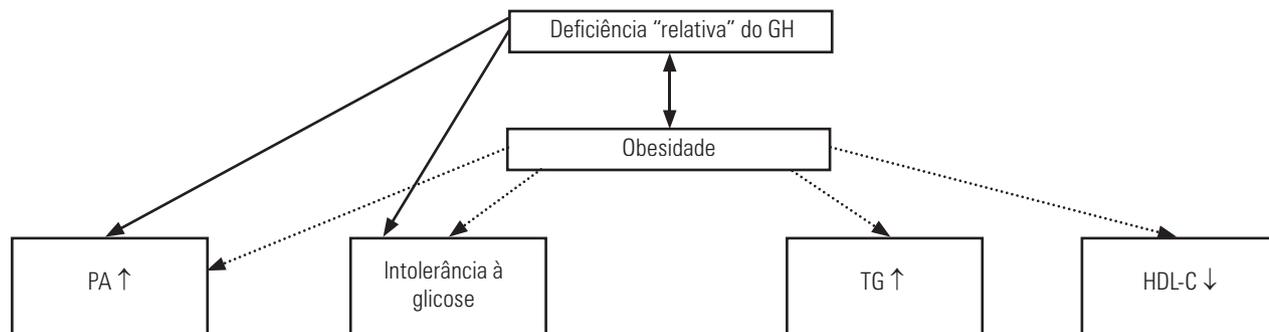


Figura 3. Eixo GH/IGF-1 e síndrome metabólica.

dores de DGH. Entretanto, adultos portadores de DGH tendem a apresentar-se com níveis mais elevados de insulina, quando comparados aos indivíduos controle. Utilizando o método do *clamp* euglicêmico, foi demonstrado que portadores de DGH apresentavam redução na sensibilidade à insulina. Em adição, o efeito do tratamento com GH em portadores de DGH foi investigado e observado que, apesar da elevação transitória dos níveis de glicose e insulina, observada no início do tratamento, tais variáveis retornavam aos níveis basais após a continuação da reposição hormonal^{2,7,8}.

Os mecanismos íntimos para explicar a síndrome de resistência insulínica associada à DGH são complexos e não totalmente esclarecidos. Sabe-se que o GH em excesso age diretamente bloqueando a sinalização molecular induzida pela insulina necessária no transporte de glicose para o músculo e para o tecido adiposo e também bloqueia o efeito inibitório da insulina sobre a gliconeogênese hepática. Portanto, em modelos de excesso de GH, ocorre elevação da glicose e hiperinsulinemia. Por outro lado, o IGF-I é responsável por aumentar a sensibilidade insulínica. Portadores de DGH, geralmente, apresentam níveis extremamente reduzidos de GH e de IGF-1 e são resistentes à insulina. Neste caso, a alteração da composição corporal, com predomínio de massa gorda e obesidade abdominal, aliada à diminuição dos níveis de IGF-I, parece prevalecer sobre a diminuição do GH como efeito final sobre a homeostase glicídica².

Adipócitos humanos expressam receptores de GH e este modula profundamente o metabolismo lipídico. O GH é um hormônio lipolítico, que regula o fluxo de ácidos graxos livres para a musculatura e tecido adiposo, através da modulação da lipoproteína lipase. O perfil lipídico do portador de DGH assemelha-se ao portador de síndrome metabólica e é natural assumir que parte das alterações lipídicas decorre da associação da DGH com obesidade visceral. Portanto, tem sido relatado que portadores de DGH apresentam aumento na secreção hepática e diminuição do

catabolismo das VLDL (apolipoproteínas B). Apesar deste achado não ser universal, portadores de DGH também apresentam elevação de triglicérides e diminuição do HDL-colesterol².

Relativo ao metabolismo do colesterol, tem sido demonstrado que o GH participa diretamente da expressão de receptores de LDL-C no fígado e que a reposição de GH em portadores de DGH aumenta a expressão de receptores hepáticos de LDL-C e causa diminuição dos níveis séricos de LDL-C por aumentar sua depuração da circulação. Concernente à função do IGF-I sobre o metabolismo lipídico, parece que os efeitos são mais discretos, o que é consubstanciado pela ausência de receptores de IGF-I nos adipócitos^{2,9}. Por outro lado, tem sido evidenciada uma correlação inversa entre IGF-I e marcadores da síndrome de resistência insulínica^{2,10}.

Embora a acromegalia seja classicamente associada à hipertensão arterial e à existência de alguns relatos de que portadores de DGH apresentariam hipotensão arterial, recentemente tem sido sugerido que portadores de DGH apresentam elevação da pressão arterial⁶.

Os efeitos vasoativos do IGF-I indicam que este peptídeo pode regular a pressão arterial e o fluxo regional, via produção de óxido nítrico (NO). A utilização terapêutica do IGF-I demonstra redução da pressão arterial associada a aumento da produção de NO. Modelos animais de *knock-out* para receptores de IGF-I apresentam aumento da resistência vascular sistêmica e aumento da pressão arterial sistólica. Mais ainda, ratos SHR (espontaneamente hipertensos) apresentam depressão da resposta vasodilatadora desencadeada pelo IGF-I, mesmo antes da instalação da hipertensão arterial².

Os mecanismos envolvidos na gênese da hipertensão arterial associada à hipofunção do eixo GH/IGF-I podem estar associados aos múltiplos efeitos da obesidade na regulação da pressão arterial, ao aumento da atividade simpática, às repercussões da DGH na complacência aórtica e à disfunção endotelial^{2,5,11,12}.

Recentemente, tem sido evidenciado que a diminuição na atividade dos canais de potássio dependentes de ATP podem contribuir para o aumento da resistência vascular sistêmica observada em animais hipofisectomizados. Mais ainda, a terapia de reposição foi eficaz em reduzir a resistência vascular periférica e a pressão arterial destes animais¹³.

Em suma, o eixo GH/IGF-I participa de maneira direta ou indireta em múltiplas funções que participam da expressão fenotípica da síndrome metabólica. Em muitas situações clínicas, o paciente portador de síndrome metabólica é também portador de deficiência relativa do eixo GH/IGF-I. A demonstração de que a reposição de GH pode melhorar parte das alterações metabólicas e hemodinâmicas associadas à síndrome metabólica, abre a perspectiva de que o tratamento de reposição hormonal possa beneficiar o subgrupo selecionado dos pacientes metabólicos¹⁴.

EIXO GH/IGF-1 E LESÃO EM ÓRGÃOS-ALVO: DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, MARCADORES INFLAMATÓRIOS E HIPERTROFIA VENTRICULAR

Disfunção endotelial é entendida como o processo fisiopatológico inicial da aterogênese e instala-se muito antes da presença de doença clinicamente detectável. Disfunção endotelial predispõe adesão leucocitária, trombose e proliferação de células musculares lisas na parede arterial e pode ser mensurada através do estudo da vasodilatação dependente do endotélio e através de vários marcadores sistêmicos que apontam para aumento da atividade inflamatória, perfil pró-trombótico e desequilíbrio entre fatores vasodilatadores/fatores vasoconstritores².

A diminuição do IGF-I parece estar associada à disfunção endotelial, pois parte dos efeitos regulatórios vasculares do IGF-I decorre do aumento do NO. Além do efeito na produção de NO, o IGF-I também melhora a sensibilidade à insulina, promove ativação dos canais de potássio dependentes de ATP e previne a dislipidemia pós-prandial. Mais ainda, o IGF-I possui atividade antiinflamatória e antiapoptótica.

Em acordo com essa hipótese, tem sido demonstrado que portadores de DGH apresentam disfunção vasodilatadora dependente do endotélio, aumento da agregação plaquetária, aumento da PCRus, elevação do PAI-1, elevação do fibrinogênio, aumento da espessura íntima-média e maior prevalência de placas ateroscleróticas. Como contraprova, tem sido evidenciado que boa parte destas alterações podem ser revertidas com a terapia de reposição hormonal com GH^{15,16}.

Em relação à hipertrofia ventricular esquerda associada à hipertensão arterial sabe-se que, ao lado de fatores hemodinâmicos, ligados diretamente à pressão arterial, a insulina e o IGF-I também são determinantes independentes da massa ventricular esquerda e da geometria cardíaca¹⁷. O achado de que portadores

de hiperinsulinemia apresentam IGF-I (potente fator trófico) livre aumentado pode explicar a maior propensão de portadores de síndrome metabólica apresentarem lesão de órgãos-alvo. Mais ainda, a insulina, por sua semelhança molecular com o IGF-I, e a angiotensina II fazem *cross-talk* com o receptor do IGF-I, potencializando suas ações tróficas. Sendo assim, em relação à massa ventricular esquerda, níveis diminuídos de IGF-1 livre poderiam prevenir o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda¹⁸. Este fato foi observado na população de anões com DGH e níveis extremamente reduzidos de IGF-1.

DEFICIÊNCIA ISOLADA E VITALÍCIA DO GH E APARELHO CARDIOVASCULAR (ANÕES DE ITABAININHA)

Em Itabaianinha (SE), uma mutação IVS1+1G no receptor do GHRH foi originalmente descrita em 1999. Esta coorte de portadores de deficiência isolada e vitalícia do GH constitui-se na maior comunidade de anões já descrita, com 105 afetados em sete gerações. Esta mutação é associada à presença de nanismo acentuado, com níveis extremamente baixos de GH e IGF-I. Portanto, esta população constitui-se em modelo humano natural de *knock-out* do receptor de GHRH e tem sido referida como o melhor modelo humano para se estudar as conseqüências de longo prazo da DGH no metabolismo, na hemodinâmica e na função/morfologia cardíaca^{19,20}.

Estudos do nosso grupo têm demonstrado que adultos portadores da mutação de Itabaianinha apresentam obesidade central, aumento do LDL-C, tendência a elevação dos triglicérides e elevação da pressão arterial sistólica. Apesar do perfil antropométrico comparável à síndrome metabólica, em uma primeira análise, não foram observados resistência insulínica avaliada pela HOMA_{air} e redução dos níveis de HDL-C^(5,21). Mais curioso foi a observação de que tais indivíduos apresentam diminuição do índice de massa do ventrículo esquerdo avaliada pela ecocardiografia, apesar da elevação da pressão arterial e obesidade. É plausível supor que a diminuição extrema do IGF-I (potente fator trófico/proliferativo) aliada a ausência de hiperinsulinemia expliquem tal achado.

Recentemente, foi demonstrado que os anões de Itabaianinha, além da maior prevalência de fatores de risco cardiovascular, também apresentam perfil inflamatório aumentado (comunicação pessoal CM). Portanto, de acordo com os achados metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos, esta população seria propensa a desenvolver aterosclerose prematura.

Entretanto, de maneira surpreendente, não encontramos maior prevalência de aterosclerose carotídea, avaliada pela presença de placa aterosclerótica ou de aumento da espessura íntima-média (comunicação pessoal JO). Portanto, mais uma vez, apesar da agregação de múltiplos fatores de

risco é possível que os níveis extremamente reduzidos de IGF-1 e a ausência de hiperinsulinemia possam estar prevenindo o crescimento da camada muscular lisa essencial na fisiopatogênese do processo aterosclerótico.

Na população de anões adultos portadores de DGH, os efeitos do tratamento com GH sobre o perfil metabólico, composição corporal e demais achados cardiovasculares estão sendo investigados. Tais estudos poderão auxiliar no entendimento das repercussões do tratamento com GH em pacientes com síndrome metabólica.

CONCLUSÕES

Em síntese, síndrome metabólica é uma síndrome complexa e heterogênea de fisiopatogênese ainda por ser mais bem elucidada. É plausível supor que múltiplos mecanismos possam estar envolvidos na sua fisiopatologia. Dentre estes mecanismos, emerge o eixo GH/IGF-1 como sistema candidato para explicar parte da sua expressão fenotípica.

Destaca-se, neste artigo, as evidências que apontam para: (1) associação entre síndrome metabólica e desregulação (hipofunção) do eixo GH/IGF-1; (2) associação entre DGH e expressão fenotípica da síndrome metabólica; e (3) perspectivas terapêuticas da reposição de GH, corrigindo as múltiplas alterações características da síndrome metabólica, quando da presença de deficiência relativa do GH.

REFERÊNCIAS

- Souza AHO, *et al.* Hormônio do Crescimento ou Somatotrófico: Novas Perspectivas na Deficiência Isolada de GH A Partir da Descrição da Mutação no Gene do Receptor do GHRH nos Indivíduos da Cidade de Itabaianinha, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004;48(3):406-13.
- Gola M, *et al.* Growth Hormone and Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1864-70.
- Sesnilo G, Fairfield WP, Katznelson L, *et al.* Cardiovascular Risk Factors in Acromegaly before and after Normalization of Serum IGF-I Levels with the GH Antagonism Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1692-99.
- Otsuki M, Kasayama S, Yamamoto H, *et al.* Characterization of premature atherosclerosis of carotid arteries in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:791-96.
- Barreto-Filho JAS, *et al.* Familial Isolated Growth Hormone Deficiency Is Associated with Increased Systolic Blood Pressure, Central Obesity, and Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2018-23.
- Costa GB, *et al.* Low HDL-C Is Not a Classical Feature of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Circulation* 2003;108(17):IV-744 (abstract).
- Hew FL, *et al.* Insulin resistance in growth hormone-deficient adults: defects in glucose utilization and glycogen synthase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:555-64.
- Johansson JO, *et al.* Growth hormone deficient adults are insulin resistant. *Metab Clin Exp* 1995;44:1126-9.
- Hoogerbrugge M, *et al.* Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. *Metabolism* 1996;45:680-5.
- Janssen JA, *et al.* Serum total IGF-1, free IGF-1, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:277-82.
- Sverrisdóttir YB, Elam M, Herlitz H, Bengtsson B, Johannsson G. Intense sympathetic nerve activity in adults with hypopituitarism and untreated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;83:1881-5.
- Tsukara H, *et al.* Direct demonstration of insulin-like growth factor-1-induced nitric oxide production by endothelial cells. *Kidney Int* 1994;45:598-604.
- Tivesten A, *et al.* Growth hormone-induced blood pressure decrease is associated with increased mRNA levels of the vascular smooth muscle KATP channel. *J Endocrinol* 2004; 183(1):195-202.
- Colao A, di Somma C, Cuocolo A, *et al.* Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adults patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1874-81.
- Capaldo B, Patti L, Oliviero U, *et al.* Increased arterial intima-media thickness in childhood-onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1378-81.
- Pfeifer M, Verhovec R, Zizek B. Growth hormone (GH) treatment reverses early atherosclerotic changes in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:453-7.
- Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, *et al.* Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1802-7.
- Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II Causes Weight Loss and Decreases Circulating Insulin-like Growth Factor I in Rats through a Pressor-independent Mechanism. *J Clin Invest* 1996;97:2509-16.
- Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, *et al.* Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:917-23.
- Aguiar-Oliveira MH, Gill MS, Barreto ESA, *et al.* Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4118-26.
- de A Barreto ES, Gill MS, De Freitas ME, *et al.* Serum leptin and body composition in children with familial GH deficiency (GHD) due to a mutation in the growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:559-64.

Síndrome metabólica e diabetes melito

Diabetes mellitus and metabolic syndrome

Claudia Cozer Leite¹, Alfredo Halpern¹

RESUMO

O diabetes melito tipo 2 é a mais comum das doenças metabólicas e tem prevalência crescente. Nos Estados Unidos da América, estima-se a incidência de 800.000 casos por ano e a prevalência global de 151 milhões de pessoas afetadas em 2000. A epidemia de diabetes acompanha a epidemia de obesidade, levando à rápida deterioração da saúde com elevada morbimortalidade. Por estas condições, estudar a fisiopatologia da resistência insulínica e dos eventos iniciais que envolvem esta patologia, assim como, detectar precocemente indivíduos portadores da síndrome metabólica, faz com que se possa desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes. O propósito desta revisão é discutir os vários aspectos da resistência insulínica, muitos deles ainda obscuros, mas que são eventos iniciais implicados na fisiopatologia e evolução para o diabetes tipo 2.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes melito, obesidade, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is the most common metabolic disease and is increasing in prevalence in the United States and worldwide. It is estimated in the United States the incidence of 800,000 per year. Global estimates of diabetes approximated 151 million persons affected in the year 2000 and the global burden of diabetes is estimated to double over the next 25 years. This epidemic of diabetes trails the epidemic of obesity in the United States and worldwide along with the pandemic prevalence of the conditions, necessitate the study of the physiology of obesity and development of new treatments of obesity as a medical priority. This article has the purpose to review about insulin resistance and the first events of the physiopathology of Diabetes Melito.

KEY WORDS

Diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome.

A síndrome metabólica foi inicialmente descrita por Reaven, em 1988, e chamada de síndrome X¹. Sua definição envolve atualmente obesidade principalmente visceral, resistência insulínica, intolerância à glicose, hipertensão arterial e dislipidemia (altos níveis de triglicérides e baixos de HDL-colesterol). Em 2001, o terceiro comunicado do National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP/ATP III)^{2,3} definiu novos critérios para síndrome metabólica, baseado em cinco parâmetros facilmente

aplicáveis à prática clínica. Com o uso destes critérios estima-se que a prevalência da síndrome metabólica seja em torno de 25% em americanos adultos, na sua maior proporção indivíduos assintomáticos. Apesar de assintomáticos, o risco de progressão para várias doenças é bastante grande, com destaque para doença cardiovascular e para o diabetes melito tipo 2⁴⁻⁶.

Estima-se que a prevalência de diabetes, em 2000, tenha sido de 2,8%, afetando 171 milhões de pessoas em todo o

mundo e espera-se para 2030 a prevalência de 4,4%, o que corresponderia a 377 milhões de indivíduos diabéticos. Nos Estados Unidos, a prevalência de diabetes tipo 2 aumentou em cinco vezes de 1958 para 2000, e em 2002, 6,3% da população (18,2 milhões de americanos) tinha diabetes tipo 2^{7,8}. Países em desenvolvimento também têm prevalência crescente de diabetes e os três países com maior número de indivíduos acometido é: Índia, China e EUA. A maior diferença na prevalência da doença entre países desenvolvidos e os em desenvolvimento, é que nos primeiros a faixa etária mais acometida pelo diabetes está acima de 64 anos e nos segundos encontra-se entre 45 e 64 anos^{9,10}. Os custos para a saúde do indivíduo e para a sociedade são altos, por isso são necessários estudos sobre a fisiologia e desenvolvimento da doença, assim como, novas terapêuticas para o indivíduo, obeso e diabético, em fase ainda assintomática. Deve-se ressaltar que na fisiopatologia da síndrome metabólica existem eventos, lentos e insidiosos, que envolvem complexa rede de fatores genéticos e ambientais que levam posteriormente ao diabetes tipo 2¹¹. Os fatores ambientais de risco envolvidos no desenvolvimento de diabetes melito são: fumo, consumo excessivo de açúcares, elevado índice de massa corpórea (IMC), altos níveis de triglicerídeos, inflamação sistêmica e diabetes gestacional. Este estágio de “pré-diabetes” ou “subclínico” está freqüentemente associado a outras condições clínicas como: obesidade visceral, hipertensão arterial, dislipidemia e resistência insulínica, e englobam mecanismos complexos ainda não totalmente elucidados na sua etiopatogenia¹²⁻¹⁴. Esta revisão tem como objetivo discutir os achados envolvidos na etiologia da resistência insulínica.

A obesidade visceral é considerada a maior vilã na fisiopatologia da síndrome metabólica, apesar de não ter sido incluída na definição inicial de Reaven. Sabe-se que quanto maiores os depósitos gordurosos próximos ao fígado, maior o aporte de ácidos graxos livres neste órgão, competindo com a glicose como substrato energético e sendo importante na gênese do diabetes melito. Esta é a chamada teoria de Randle, na qual há aumento da oxidação de gordura associada à diminuição da oxidação de carboidratos. Anormalidades nos depósitos de triglicerídeos e lipólise, em tecidos sensíveis à insulina, com o aumento dos ácidos graxos livres circulantes, são alterações precoces que caracterizam a resistência insulínica. O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para um tecido não adiposo (músculo esquelético, coração, fígado e pâncreas), leva à redução do transporte de glicose, por diminuição do transportador de glicose intracelular (GLUT-4). O evento primário, seja genético, ambiental ou metabólico que causa a resistência insulínica e falência da célula betapancreática, assim como, a seqüência precisa de eventos que levam indivíduos com tolerância normal à glicose até o diabetes melito tipo 2,

ainda não estão totalmente esclarecidos, sabe-se apenas que os elevados níveis plasmáticos de ácidos graxos livres fazem parte desta etiopatogenia¹⁵.

Embora já seja bem reconhecida a forte relação entre obesidade, diabetes e doença cardiovascular, na última década ficou claro que a célula adiposa é uma célula secretora e endocrinologicamente ativa. Este fato foi confirmado com a identificação da leptina, em 1994, e a descoberta de que esta tem um importante papel na regulação do balanço nutricional. Subseqüentemente o status endócrino do adipócito ficou mais bem conhecido com a produção e liberação de substâncias envolvidas na regulação da reprodução, função imune, homeostase da glicose, biologia vascular, desenvolvimento tumoral, metabolismo das lipoproteínas e processos inflamatórios. Dentre estas substâncias, destacam-se os ácidos graxos livres e as citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucinas, fator inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), adiponectina, fator ativador dos macrófagos e resistina. Estes produtos de secreção dos adipócitos exercem importante papel de feedback, não só na regulação do apetite e gasto energético, como também no desenvolvimento de resistência insulínica e processos aterogênicos e trombóticos, inclusive na fase “assintomática da síndrome metabólica”.

Os fatores a seguir, que são produzidos ou ativados pelo tecido adiposo, estão ligados ao aumento da resistência insulínica^{16,17}. A resistina está elevada nos indivíduos obesos e atua mediando a resistência insulínica, via aumento da reatividade vascular e aumento dos marcadores inflamatórios. A interleucina-6, uma citocina pró-inflamatória, tem níveis diretamente proporcionais aos depósitos gordurosos e à resistência insulínica, controla a fase inflamatória aguda hepática (que se associa à resistência insulínica hepática), atua na liberação da proteína C reativa (PCR – níveis elevados desta substância correlacionam com porcentagem de massa gorda e diminuição da sensibilidade insulínica), e controla o dano tissular e resposta de reparação, sendo importante agente no processo inflamatório crônico. O TNF-alfa, outro importante marcador inflamatório sistêmico, têm níveis elevados no tecido adiposo, principalmente, no tecido adiposo visceral. Participa da fisiopatologia da síndrome metabólica por causar resistência insulínica no adipócito, através da inativação da fosforilação da serina no receptor de insulina (RI) e no receptor do substrato 1 (RSI-1), o que resulta na diminuição da ativação da fosfoinositol-3-quinase, que é o segundo sinal de mensagem que governa a maioria dos efeitos metabólicos da insulina e menor translocação do GLUT-4. Esse prejuízo da ativação do receptor de insulina e IRS-1 também ocorre no tecido muscular esquelético. As vias intracelulares ativadas pelo TNF-alfa e outras citocinas, que interagem com a sinalização da insulina, precisam ser mais bem elucidadas,

mas envolvem o fator nuclear- κ -beta e/ou o sistema quinase JNK. O segundo mecanismo, pelo qual o TNF-alfa pode contribuir para resistência insulínica, é através da elevação dos níveis circulantes de ácidos graxos livres, causado pela indução da lipólise e estimulação da lipogênese hepática. Entretanto, vale a pena ressaltar, que os maiores efeitos do TNF-alfa no metabolismo lipídico foram estudados em estado de inflamação aguda ou com administração de altas doses intravenosas de TNF-alfa, enquanto que nos pacientes com síndrome metabólica as elevações de TNF-alfa são modestas.

Mais recentemente, um terceiro mecanismo de ação do TNF-alfa foi proposto: a sua capacidade de inibir a adiponectina que é uma substância protetora da resistência insulínica. No entanto, apesar de todos estes indícios que apontam para a importância do TNF-alfa na fisiopatologia da síndrome metabólica, ratos com deleções geneticamente programadas do TNF-alfa ou do receptor do TNF-alfa, não se apresentaram protegidos do ganho de peso, hiperglicemia e resistência insulínica. Concluiu-se, portanto, que apesar deste marcador inflamatório contribuir para resistência insulínica no tecido adiposo e muscular, outros marcadores inflamatórios mantêm-se aptos a compensar a ausência do TNF-alfa.

Mais recentemente, uma nova substância foi identificada, a visfostina, envolvida na sensibilização da ação da insulina no tecido adiposo. Diferentemente destes marcadores citados a adiponectina reverte a resistência insulínica em ratos lipoatróficos. Sabe-se que esta substância exerce papel importante na supressão da resposta inflamatória associada à aterogênese, disfunção endotelial e doença vascular. In vitro, estudos em células endoteliais da aorta humana mostram que, quanto maiores os níveis de adiponectina, maior a supressão da adesão endotelial, proliferação da musculatura lisa vascular, atividade macrofágica e produção de TNF-alfa. Os pacientes diabéticos tipo 2 ou com resistência insulínica e os indivíduos obesos têm níveis baixos de adiponectina, que se correlacionam negativamente com IMC, triglicérides, proteína C reativa (que é uma molécula que promove aterogênese, via monócitos), PAI-1, e ativador do plasminogênio tissular (tPA- que interfere na fibrinólise), sugerindo que atue nestes pacientes como mediador antiinflamatório.

Todas estas proteínas, com exceção da adiponectina, sintetizadas pelo adipócitos e com ação sistêmica (também chamadas de adipocitocinas), propiciam um processo inflamatório crônico, onde a invasão macrofágica no tecido gorduroso e a expressão dos genes relacionados com processos inflamatórios podem ser o "evento sentinela", que precede à resistência insulínica e cujo papel parece fundamental nos mecanismos fisiopatológicos que levam da obesidade ao diabetes tipo 2.

A mais promissora novidade seria a identificação, usando roedores transgênicos, de um fator protetor contra a dieta que

induz a obesidade e/ou ação destes marcadores. Estas estratégias têm identificado o κ -beta e a proteína nuclear PPAR gamma coativador 1 beta (PCG-1beta), como vias envolvidas no metabolismo lipídico, no controle do gasto energético e na resistência insulínica; entretanto, novos estudos moleculares são necessários para uma intervenção terapêutica mais efetiva.

Vale lembrar que a esteatose hepática, freqüentemente encontrada em indivíduos obesos, causa resistência insulínica através de um mecanismo ainda não conhecido, mas existem relatos da ativação da cascata da serina kinase e acúmulo intracelular de ácidos graxos que inibem o sinal insulínico no receptor de insulina e do IRS-1 e 2.

Pode-se concluir que, da mesma forma que existem vários mediadores pró-inflamatórios envolvidos na fisiopatologia da resistência insulínica, há também várias vias que são ativadas ou inibidas gerando um prejuízo da ação do RI e RSI^{18,19}.

Historicamente, a resistência insulínica foi investigada com bases na transdução do sinal de produção insulínica, translocação do GLUT 4 e ativação da síntese de glicogênio. Estes estudos trouxeram ricas informações sobre a fisiopatologia, mas insuficientes para esclarecer a causa fundamental da resistência insulínica, uma anormalidade que, como já citado, precede em anos o aparecimento da hiperglicemia. Achados adicionais sobre a resistência insulínica foram obtidos dos estudos de vias metabólicas e organelas celulares como as mitocôndrias. Mootha *et al.*, analisando biópsias musculares de indivíduos de meia-idade, revelou que 89% dos genes relacionado com as vias metabólicas estavam com menor expressão nos diabéticos tipo 2, favorecendo a resistência insulínica, e que este prejuízo na expressão genética e atividade mitocondrial precedia o aparecimento da hiperglicemia. A consequência desta alteração mitocondrial leva a menor oxidação de gordura, acúmulo gorduroso intramuscular e resistência insulínica. Concomitantemente, o tamanho mitocondrial é menor nos indivíduos obesos e com diabetes tipo 2, associando-se à menor sensibilidade insulínica; também nestes pacientes há menor atividade do transporte elétrico. A relevância dessa achada morfológica e resistência insulínica ainda não é bem compreendida, mas servem como base científica para novos estudos de biologia celular.

Talvez estas anormalidades mitocondriais representem o resultado final da resistência insulínica ao invés da causa. Neste contexto, a resistência insulínica pode causar prejuízo na síntese das proteínas mitocondriais e defeito na sua biogênese.

Uma das teorias que validam esta hipótese é que a insulina promove a síntese da citrato sintetase e citocromo oxidase na musculatura esquelética, com aumento concomitante da ciclooxigenase IV RNAm e aumento da capacidade de síntese do ATP muscular. Os indivíduos diabéticos tipo 2, apresentam-se resistentes à secreção de insulina, incapacidade de aumentar a

produção do ATP, sugerindo que as vias regulatórias, que controlam a síntese e degradação das enzimas oxidativas mitocondriais, são também resistentes à insulina no diabético tipo 2.

Uma importante linha de investigação é o acúmulo intramiocelular de lipídios que induz à resistência insulínica por ativação de vias inflamatórias e fosforilação de serinas do substrato 1 do receptor de insulina. A relação causal direta entre resistência insulínica e disfunção mitocondrial permanece obscura e importantes questões continuam sem respostas. Não está totalmente elucidado o quanto o defeito oxidativo mitocondrial e a alteração da morfologia mitocondrial contribuem para a resistência insulínica, e se outros fatores também exercem influência nesta resistência (como as adiponectinas, por exemplo). Os diabéticos tipo 2 e os obesos têm aumento dos depósitos de lipídios no extracelular e mio-intracelular da musculatura esquelética, correlacionando-se este achado com a resistência insulínica²⁰.

O autores apresentaram, nesta revisão, anormalidades reconhecidamente envolvidas na fisiopatologia da resistência insulínica e surgimento do diabetes melito tipo 2, mas questões fundamentais precisam ainda serem respondidas; visto que estas patologias são epidêmicas e de grande impacto social.

REFERÊNCIAS

- 1) Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 2) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 3) Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, *et al*. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-94.
- 4) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and the prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes Care* 2003;52:1210-4.
- 5) Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring studies. *Diabetes* 2003;52:2160-7.
- 6) Grundy M, Brewer Jr. HB, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004;109:433-8.
- 7) Goldfin, Allison B. Beyond the scale understanding mechanisms of weight gain and obesity in diabetes. *Curr Opin Endocrin Diab.* 2005;12(2):143-5.
- 8) Wang J, Armour T, Geiss LS, Engelgau MM. Obesity and diabetes: dual epidemics on the rise. *Curr Opin Endocrin Diab* 2005;12(2):174-80.
- 9) Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.
- 10) Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, *et al*. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Components: Findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes Care* 2004;27(9):2135-40.
- 11) Wang J, Hu G, Lappalainen J, Miettinen ME, Qiao Q, Tuomilehto J. Changes in Features of the Metabolic Syndrome and Incident Impaired Glucose Regulation or Type 2 Diabetes in a Chinese Population. *Diabetes Care* 2005;28(2):448-50.
- 12) McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
- 13) Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the Metabolic Syndrome Improve Identification of Individuals at Risk of Type 2 Diabetes and/or Cardiovascular Disease? *Diabetes Care* 2004;27(11):2676-81.
- 14) Rizvi AA. Type 2 Diabetes: Epidemiologic Trends, Evolving Pathogenic Concepts, and Recent Changes in Therapeutic Approach. *South Méd J* 2004;97(11):1079-87.
- 15) Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the Pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2002;23(2):201-29.
- 16) Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating Adiponectin and Resistin Levels in Relation to Metabolic Factors, Inflammatory Markers, and Vascular Reactivity in Diabetic Patients and Subjects at Risk for Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2450-7.
- 17) Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, *et al*. Inflammation, Insulin Resistance, and Adiposity: study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004;27(8):2033-40.
- 18) Wisse BE. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2792-800.
- 19) McPherson RA, Jones PH. The metabolic syndrome and type 2 diabetes: role of the adipocyte. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(6):549-53.
- 20) Toledo FGS, Kelley DE. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of insulin resistance associated with obesity, diabetes, and aging. *Curr Opin Endocrin Diab* 2005;12(2):157-62.

Síndrome metabólica em crianças e adolescentes

Metabolic syndrome in the children and adolescents

Andréa Araújo Brandão¹, Maria Eliane Campos Magalhães², Maria de Fátima França³, Roberto Pozzan⁴, Ayrton Pires Brandão⁵

RESUMO

A síndrome metabólica em adultos pode ser definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco que estão associados a maior mortalidade cardiovascular. Este mesmo quadro clínico tem sido observado em crianças e adolescentes, associado à obesidade, elevação da pressão arterial e alterações do metabolismo lipídico e glicídico, além da identificação precoce de lesões ateroscleróticas em artérias coronárias e aorta. A resistência à insulina parece ter um importante papel pela ativação do sistema nervoso simpático, retenção de sódio, aumento da pressão arterial, estímulo ao crescimento celular, todos relacionados com o risco cardiovascular. Os diagnósticos da obesidade e da hipertensão arterial são estabelecidos de acordo com as curvas de normalidade para cada população e considerados como anormais os percentis ≥ 95 , glicose > 110 mg/dL, triglicéridos (TG) > 130 mg/dL e HDL-c < 35 mg/dL para crianças e adolescentes ≥ 10 anos e TG > 100 mg/dL e HDL-c < 40 mg/dL para crianças abaixo de 10 anos. A dieta pobre em carboidratos, gorduras e sal e atividade física regular são a base do tratamento; entretanto, se os resultados não são adequados, o tratamento medicamentoso está indicado. No entanto, o mais importante é as modificações de estilo de vida através do combate ao sedentarismo, dieta saudável e muita atividade física.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome metabólica, jovens, prevenção

ABSTRACT

The metabolic syndrome in adults can be defined as a complex clinical picture represented by a number of risk factors, which are associated to an increased cardiovascular morbidity and mortality. More recently it has been shown that the same risk factors can be seen in children and adolescents, such as, obesity, increased blood pressure and metabolic alterations related to the lipids and glucose including the presence of precocious atherosclerotic lesions in coronary arteries and aorta. The insulin resistance seems to take an important role on the physiopathology of this syndrome throw out increasing the sympathetic nervous system activation, increasing sodium retention and blood pressure and stimulating the vascular cells growing, all of them related to cardiovascular risk. The diagnosis of obesity and hypertension can be fixed according their specific percentiles values above or equal 95, glucose > 110 mg/dL, tryglicerides (TG) > 130 mg/dL and HDL < 35 mg/dL for children and adolescents ≥ 10 years old and TG > 100 mg/dL and HDL-c < 40 mg/dL for children < 10 years old. The treatment starts with a restriction of excess caloric and sodium intake diet, low fat and low carbohydrate, associated to a regular physical activity. If this doesn't work drugs can be used. However, the most important point is to change the life style throw out a permanent diet and physical activity and this should be applied to the entire population

KEY WORDS

Metabolic syndrome, youth, prevention.

Recebido: 23/05/2005 Aceito: 25/06/2005

1 Professora Adjunta de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutora em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

2 Médica Cardiologista do Serviço de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutora em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3 Médica Nutrologista do Serviço de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutoranda em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

4 Médico Cardiologista do Serviço de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

5 Secretário da World Heart Federation. Professor Titular de Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência: Ayrton P. Brandão. Rua General Tasso Fragoso 24/503, Lagoa – 22470-170 – Rio de Janeiro – RJ. E-mail : andreaabrandao@terra.com.br

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e também vêm crescendo muito nos países de economia em transição e sub-desenvolvidos¹. Um conjunto de fatores de risco, identificados como síndrome metabólica, representado pela hipertensão arterial, sobrepeso/obesidade, aumento dos triglicerídeos, diminuição do HDL-colesterol e intolerância à glicose/diabetes tipo 2 são encontrados freqüentemente nesses indivíduos²⁻⁴. De como esta associação leva à aterosclerose coronariana, responsável pela grande maioria dos óbitos nesses indivíduos, ainda não se sabe. Contudo, a presença de resistência à insulina, freqüentemente identificada nesses indivíduos, leva à hiperinsulinemia que parece ter um importante papel na fisiopatologia da síndrome metabólica, por meio da ativação do sistema nervoso simpático, retenção de sódio, além de estimular o crescimento celular e, todos eles, relacionados com os fatores de risco e as doenças cardiovasculares^{3,4}. Destaca-se o seu importante impacto desfavorável sobre a mortalidade geral e cardiovascular. Estima-se que a presença de síndrome metabólica possa aumentar em até 1,5 vez a mortalidade geral e 2,5 vezes a cardiovascular¹.

A agregação dos fatores de risco cardiovascular na população adulta é um fato comum na prática clínica. No entanto, nos últimos 20 anos, esta mesma associação vem sendo demonstrada na população jovem e, freqüentemente, relacionada à história familiar de síndrome metabólica⁵⁻⁸. Em crianças e adolescentes, as alterações iniciais, de cada um desses fatores, podem ocorrer em associações variadas, que mesmo de pequena expressão determinam um perfil cardiovascular desfavorável para estes jovens.

Diversos estudos dedicam-se à avaliação e à prevenção dos fatores de risco cardiovascular na infância e na adolescência⁵⁻¹¹. Destaca-se o Estudo de Bogalusa^{5,6,8-10} (Louisiana, EUA) iniciado em 1973, com contribuições até os dias atuais. Este estudo explora os precursores das DCV que se iniciam na infância e avalia fatores genéticos e ambientais que possam contribuir para a doença estabelecida na fase adulta.

No Brasil, o Estudo do Rio de Janeiro, iniciado em 1983, foi desenhado para determinar a curva de pressão arterial em 7.015 jovens na faixa etária de 6 a 15 anos de idade, estratificados por sexo e nível socioeconômico, e evoluiu para a busca de agregação de outros fatores de risco cardiovascular não só nesta população, como também nos seus familiares. Os principais resultados deste estudo mostraram uma relação direta entre a pressão arterial e o peso corporal¹², agregação da pressão arterial e da massa corporal entre os membros de uma mesma família¹³, índices antropométricos e pressão arterial relacionados à massa ventricular esquerda em adolescentes¹⁴, agregação de

pressão arterial e fatores de risco metabólicos em adolescente e seus familiares¹⁵ e hiperglicemia, hiperinsulinemia, sobrepeso e pressão arterial elevada em adultos jovens¹⁶, além da presença de síndrome metabólica nesta faixa etária¹⁷.

Estudos recentes sugerem que a síndrome metabólica tem a sua origem em fases muito precoces da vida, possivelmente desde a fase intrauterina^{18,19}. Entretanto, a evolução deste processo até a fase adulta não é bem conhecida.

A SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS

Não se conhece exatamente a prevalência desta síndrome em crianças e adolescentes. O *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), realizado entre 1988 e 1994, avaliando a sua amostra de adolescentes, encontrou a prevalência de 6,8% em adolescentes com sobrepeso e de 28,7% entre adolescentes obesos²⁰. Considerando-se que as taxas de sobrepeso e obesidade têm aumentado significativamente na última década, estes valores podem estar subestimados. No Brasil, não há levantamentos em amostra representativa da população. O Estudo do Rio de Janeiro, avaliando 385 indivíduos em acompanhamento longitudinal, identificou a síndrome metabólica em 9,3% e dentre eles, 88,5% apresentavam sobrepeso ou obesidade¹⁷.

Nos Estados Unidos, diferenças importantes nas prevalências de síndrome metabólica foram flagradas entre brancos e negros, com taxas significativamente menores em negros. Entretanto, ajustando-se os pontos de corte de lipídios para os valores obtidos especificamente para os negros, a prevalência de síndrome metabólica e o impacto do sobrepeso/obesidade foram similares em brancos e negros¹⁸. Estes dados chamam a atenção para o importante desafio atual em caracterizar adequadamente os critérios para definição da síndrome metabólica nesta faixa etária.

A relação entre a síndrome metabólica e a presença de sobrepeso ou obesidade parece ser especialmente importante na infância e na adolescência. Estudo de Weiss *et al.*¹⁸ demonstrou claramente a relação direta entre a prevalência de síndrome metabólica e o grau de obesidade, mesmo após ajustes para o sexo e a etnia. Este estudo avaliou 439 crianças e adolescentes obesos e evidenciou a síndrome metabólica em 38,7% dos indivíduos moderadamente obesos e em 49,7% daqueles com obesidade grave, o que representam taxas alarmantes considerando-se a faixa etária.

Neste contexto, este mesmo estudo¹⁸, caracterizou a presença de resistência à insulina através do cálculo do índice de HOMA (glicemia de jejum *versus* insulinemia de jejum/22,5) e constatou que quanto maior o percentil do HOMA e, portanto, maior o grau de resistência insulínica, maior a prevalência de síndrome

metabólica em crianças e adolescentes obesos, especialmente a partir do percentil 66 para o sexo e idade. O Estudo do Rio de Janeiro¹⁷ também fez esta avaliação e considerou a presença de resistência à insulina quando HOMA apresentasse valores iguais ou superiores ao percentil 80 para a faixa etária e sexo. Estes valores originaram-se de levantamento epidemiológico em população da cidade do Rio de Janeiro, com a avaliação de glicemia e insulina em mais de 2.200 indivíduos. Com estes dados, a resistência à insulina foi identificada em 18,5% dos casos.

No estudo de Bogalusa, a avaliação feita em 4.522 indivíduos, na faixa etária entre 5 e 38 anos, selecionados entre 1988 e 1996 para os componentes da síndrome metabólica – índice de adiposidade, insulina e glicose, triglicérides e HDL-c e PA – encontrou dois modelos independentes para o seu determinismo. Um dos modelos incluía insulina/lipídeos/glicose/índice de adiposidade, e o outro, apenas insulina/pressão arterial. Os dois modelos explicaram 54,6% da variância total na amostra, sugerindo uma ligação entre a alteração metabólica e o fator hemodinâmico, cujo substrato comum foi a hiperinsulinemia/resistência à insulina⁸. Estas mesmas alterações clínicas seriam determinantes das lesões ateroscleróticas precoces observadas em autópsia nestas populações⁹⁻¹¹.

Todos estes dados evidenciam que a síndrome metabólica não é uma situação clínica de ocorrência rara na infância e adolescência e reforçam a sua forte associação com a presença de sobrepeso/obesidade, destacando-se o substrato comum de hiperinsulinemia/resistência à insulina como importante fator associado.

CARACTERIZAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA

Admite-se que a síndrome metabólica tenha como componentes principais: a obesidade abdominal, a dislipidemia aterogênica, a elevação da pressão arterial, a resistência à insulina ou

intolerância à glicose, o estado pró-inflamatório e pró-trombótico³. Transpor estas alterações para sinais clínicos de fácil identificação não é tarefa simples. Assim, diversas definições já foram propostas para a caracterização da síndrome metabólica. A I Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica⁴ adotou os mesmos critérios já preconizados anteriormente pelo NCEP-ATP III² e sumarizados no quadro 1, pois correspondem aos critérios compostos por variáveis de fácil obtenção na prática clínica. A presença de três ou mais alterações caracteriza a síndrome metabólica.

Em crianças e adolescentes, não há consenso sobre a definição da síndrome metabólica. Entretanto, admite-se que idealmente os valores a serem considerados, como pontos de corte, deveriam ser obtidos a partir da distribuição de cada variável por sexo e idade e assim calculados os valores correspondentes aos percentis 95 e 5 que definiriam os pontos de corte²¹⁻²³. Os valores correspondentes aos percentis 95 e 5 das variáveis antropométrica, lipídicas e pressóricas existentes foram obtidos para a população americana. Para a pressão arterial, ressalta-se que o valor correspondente ao percentil 95 deve levar também em consideração o percentil de altura da criança ou adolescente²¹. No Brasil, não se dispõem de curvas de distribuição destes valores para a população jovem, o que leva a se utilizar os valores americanos como referência. A utilização das tabelas destes valores se faz necessária; entretanto, admite-se que os pontos de corte para os triglicérides e para o HDL-c sejam > 130 mg/dL e < 35 para crianças e adolescentes com idade ≥ 10 anos e > 100 mg/dL e < 40 mg/dL para crianças abaixo de 10 anos, o que confere praticidade à avaliação destes parâmetros²⁴⁻²⁶ (Quadro 2).

Em relação à definição da síndrome para adultos, há duas diferenças. Observa-se que o índice antropométrico considerado foi o índice de massa corpórea (IMC) e não a circunferência abdominal como recomendado para adultos. Apesar de estudos populacionais em crianças já terem demonstrado que a circun-

Quadro 1. Componentes da síndrome metabólica para adultos segundo a I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica.

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal Homens Mulheres	> 102 cm > 88 cm
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol Homens Mulheres	< 40 mg/dL < 50 mg/dL
Pressão arterial	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL

A presença de diabetes melito não exclui o diagnóstico de SM.

Quadro 2. Componentes da síndrome metabólica para crianças e adolescentes.

Componentes	Pontos de corte
Obesidade (IMC)	≥ percentil 95 para sexo e idade
Triglicerídeos	≥ 100 mg/dL para < 10 anos e ≥ 130 mg/dL para ≥ 10 anos
HDL-colesterol	< 40 mg/dL para < 10 anos e < 35 mg/dL para ≥ 10 anos
Pressão Arterial	≥ percentil 95 para idade, sexo e altura
Metabolismo glicídico	
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
Glicemia 2 h pós-sobrecarga	≥ 140 mg/dL
HOMA	> percentil 80 para idade e sexo

ferência abdominal nesta faixa etária é um bom preditor de obesidade visceral, não é boa variável para detectar diferenças na proporção corporal relacionadas à puberdade e a fatores étnicos¹⁸. Além disso, não há normatização desta variável para esta faixa etária, não havendo, portanto, valores de referência aplicáveis. O IMC já se demonstrou fortemente relacionado à gordura visceral, além de apresentar melhores correlações com a pressão arterial e com variáveis lipídicas do que a circunferência abdominal²⁷ em populações jovens. Ainda não se tem bem estabelecido o ponto de corte ideal como critério para síndrome metabólica. Aceita-se que IMC ≥ percentil 95 para o sexo e idade representaria obesidade e que o IMC ≥ percentil 85 destacaria crianças e adolescentes com sobrepeso²⁴. Este último critério foi adotado pelo Estudo do Rio de Janeiro¹⁷. Já Weiss *et al.*¹⁸ adotaram o IMC e foi considerado o z escore ≥ 2 para o IMC, como critério para a síndrome metabólica.

Observa-se também que foi considerado o índice HOMA como medida da resistência à insulina como indicador de metabolismo glicídico alterado^{17,18}. Na realidade, valores de glicemia de jejum alterados são raros na infância e adolescência, embora o diabetes tipo 2 já seja reconhecido nesta faixa etária^{21,24}. Apesar da realização rotineira da dosagem de insulina de jejum não ser uma prática corrente, a obtenção do índice de HOMA parece trazer informação mais fiel de alterações do metabolismo glicídico que a dosagem simples da glicemia de jejum, nesta faixa etária. O Estudo do Rio de Janeiro utilizou os valores de 3,35 e de 4,06 para os sexos masculino e feminino, respectivamente, como os valores correspondentes ao percentil 80 (quartil superior) desta variável para os indivíduos < 18 anos.

Cabe destacar que a utilização dos percentis 95 e 5 para caracterização de alterações das variáveis discutidas acima identifica apenas alterações já bem marcadas destas variáveis. No futuro, é possível que pontos de corte menores possam ser considerados com o objetivo de identificação de alterações iniciais passíveis de correção ainda mais precocemente e com maior potencial preventivo.

Da mesma forma que para o adulto, três ou mais destas alterações caracterizam a presença de síndrome metabólica na criança ou adolescente.

A IMPORTÂNCIA DO SOBREPESO/OBESIDADE

Dentre todos os fatores de risco que fazem parte da síndrome metabólica, a presença de sobrepeso/obesidade aparece como o mais importante, especialmente nos Estados Unidos, onde a sua prevalência aumentou de duas a quatro vezes, particularmente entre os afro e latino-americanos¹⁸. Este mesmo fenômeno também tem sido observado em países de economia em transição, como o Brasil, como mostra a pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)²⁸. O IBGE confirmou efetivamente a evolução no perfil antropométrico-nutricional de toda a população brasileira, incluindo crianças e adolescentes, no período compreendido entre 1974-1975 e 2002-2003 (Figuras 1 e 2). Neste período, houve queda apreciável na prevalência de desnutridos, mais acentuada no sexo masculino, enquanto o excesso de peso e a obesidade aumentaram continuamente e intensamente, em ambos os sexos, embora maior entre as mulheres. Ênfase deve ser dada aos achados referentes às crianças e adolescentes que, nas mesmas regiões e no mesmo período, mostrou que a prevalência de subnutridos reduziu em cerca de 50%, enquanto o sobrepeso/obesidade dobrou em ambas as regiões^{29,30}.

O padrão de consumo alimentar também foi avaliado neste mesmo estudo e mostrou que o brasileiro pratica um padrão alimentar incorreto, independente das classes de rendimento, que consiste em: teor excessivo de açúcar, consumo insuficiente de frutas e hortaliças e o consumo excessivo de gorduras em geral, em especial gorduras saturadas, particularmente entre famílias de maior rendimento e localizadas nas regiões mais desenvolvidas: Sul, Sudeste e Centro-Oeste²⁸.

Neste contexto, é muito importante também a consideração do ganho de peso ao longo do tempo, tão freqüentemente observado e que pode não só manter o quadro de síndrome metabólica,

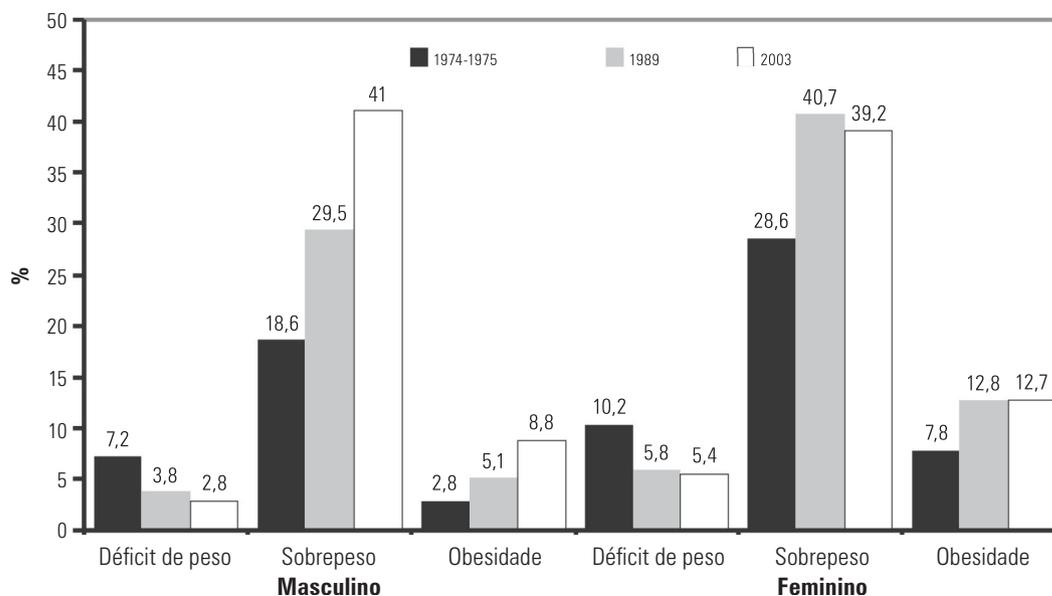


Figura 1. Prevalência de déficit de peso, sobrepeso e obesidade na população brasileira com ≥ 20 anos de idade, por sexo, no período 1974-1975, em 1989 e em 2003.

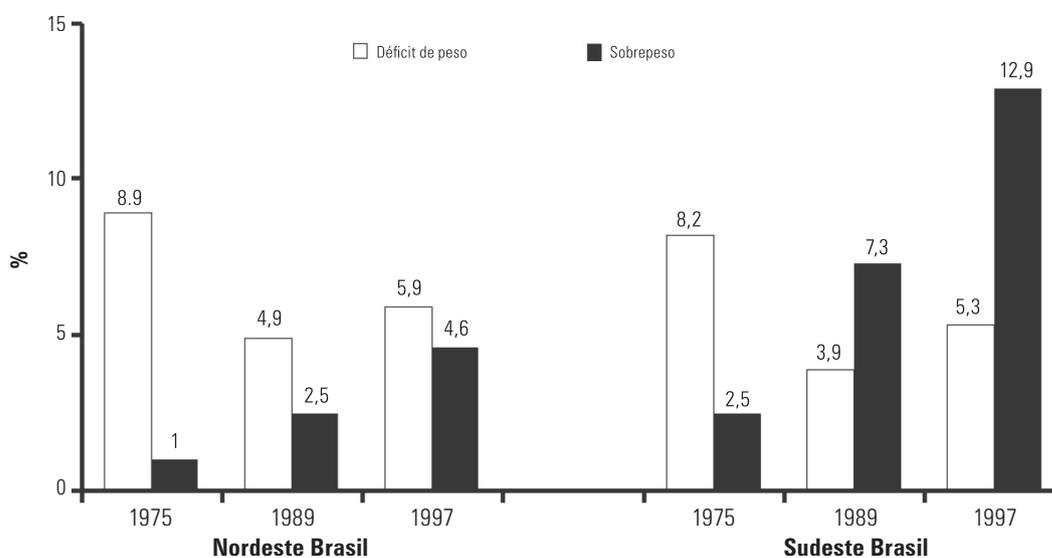


Figura 2. Prevalência de déficit de peso e sobrepeso em crianças e adolescentes brasileiros nos anos de 1975, 1989 e 1997

com potencial de agravo das condições que o compõem, mas também fazer surgir casos novos de síndrome metabólica^{17,18}.

Neste contexto, soma-se a grande tendência para o aumento do sedentarismo, observado nos estudos que avaliam a síndrome metabólica, propiciando o aparecimento de alterações relacionadas com o metabolismo glicídico e lipídico e aumento da pressão arterial, reconhecidos como fatores de risco importantes para as doenças cardiovasculares. Estes achados apontam para a probabilidade real de aumento na taxa futura de morbimortalidade cardiovascular e, com grande impacto

socioeconômico não só para o Brasil, como também para todos os países de economia em transição.

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E ADIPONECTINA NA SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Nos últimos anos, tem-se destacado o papel da inflamação na doença cardiovascular³¹. Diversos marcadores têm sido estudados e empregados para avaliação da inflamação em diferentes condições clínicas envolvendo o sistema cardiovascular, tais

como as moléculas de adesão (E-selectina, P-selectina, ICAM, VCAM), as citocinas (interleucinas, fator de necrose tumoral) e a proteína C reativa de alta sensibilidade. Em especial a proteína C reativa tem sido associada a pior prognóstico cardiovascular.

Em crianças e adolescentes obesas e com síndrome metabólica, a proteína C reativa e a interleucina-6 mostraram relação direta com o grau de obesidade^{18,32}, demonstrando que algum grau de inflamação está presente em associação à obesidade nesta faixa etária. Este dado configura um fator adicional desfavorável que poderá potencialmente contribuir para um mau prognóstico cardiovascular no futuro.

A adiponectina é uma substância bioativa, derivada do adipócito e tem funções anti-diabética, anti-aterosclerótica e anti-inflamatória³³. A presença de obesidade, especialmente a obesidade visceral, promove reduções dos níveis de adiponectina, já demonstrados em crianças e adolescentes obesos e portadores de síndrome metabólica¹⁸.

AValiação Clínica da Criança ou Adolescente com Síndrome Metabólica

Na criança ou adolescente com suspeita de síndrome metabólica, é necessária uma avaliação clínica com história e exame físico completos. A história familiar para fatores de risco e doença cardiovascular deve ser pesquisada criteriosamente, com a ressalva de que mais comumente estas condições clínicas serão identificadas entre os avós destes jovens, já que os pais estão, em geral, em uma faixa etária onde estas condições ainda não se manifestaram. Para a caracterização da síndrome metabólica, os fatores primordiais são: medida da pressão arterial, peso e altura para cálculo do IMC e as dosagens no sangue de glicose, insulina, triglicerídeos e HDL-colesterol após jejum de 12 horas. Recomenda-se que a medida da circunferência abdominal seja feita rotineiramente. Embora as dosagens do colesterol total e LDL-colesterol não façam parte dos critérios para caracterização da síndrome metabólica, recomenda-se a sua obtenção, pois alterações destes parâmetros permitem construir melhor o perfil de risco cardiovascular global deste jovem⁴. Os valores considerados desejáveis, de 2 a 19 anos, para o colesterol total e LDL-c são < 170 mg/dL e < 110 mg/dL, respectivamente^{25,26}. A metodologia empregada para a medida da PA em crianças é muito importante e deve ser cuidadosamente observada e executada. Ambiente calmo e familiaridade com o procedimento, tamanho do manguito de acordo com o braço da criança e a velocidade de desinsuflação são alguns pontos de grande importância. Inicialmente, foi preconizada a utilização da fase IV de Korotkoff para a medida da PA diastólica (PAD)²¹. Entretanto, mais recentemente, esta recomendação foi modificada, estabelecendo-se a fase V de Korotkoff como

a correspondente à PAD²¹. A fase V de Korotkoff certamente oferece facilidades para a sua obtenção e maior reprodutibilidade. Além disso, este é o procedimento preconizado para adultos, o que parece ser útil em estudos longitudinais. De qualquer forma, trata-se de um procedimento simples e que deve ser realizado anualmente em todas as crianças acima de 3 anos de idade²¹.

Adicionalmente, alguns exames laboratoriais podem ser considerados como os que avaliam a função renal: creatinina, a dosagem de potássio sérico e do ácido úrico e a avaliação da presença de microalbuminúria. A realização de eletrocardiograma e ecocardiograma pode ser muito útil na identificação de alterações cardíacas precoces associadas, principalmente, a alterações da pressão arterial e do excesso de peso^{10,14}. Recentes dados do Estudo de Bogalusa¹⁰ demonstraram que a adiposidade na infância foi importante preditor da massa ventricular esquerda na fase adulta jovem, ressaltando a importância da obesidade para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, desde fases precoces da vida.

A suspeita de causas secundárias de algumas das condições clínicas envolvidas na síndrome metabólica deve ser sempre considerada, quando as alterações observadas são de grande magnitude, quando não há resposta adequada às medidas implementadas para seu controle ou quando outros sinais ou sintomas clínicos apontam nesta direção. Neste caso, investigações específicas devem ser conduzidas. Destaca-se que raramente haverá uma causa secundária para obesidade quando a altura for normal para a idade, que a principal causa secundária de hipertensão arterial é a doença renal e que a persistência de elevações significativas dos triglicerídeos podem associar-se à presença de diabetes, doença tireoidiana, doença renal e abuso do uso de álcool²⁴. O uso de drogas lícitas e ilícitas concomitantes, que tenham interferência sobre a pressão arterial e os parâmetros metabólicos, deve sempre ser pesquisado²¹.

O reconhecimento de que a aterosclerose se inicia na infância, de que os fatores de risco cardiovascular também podem ser identificados desde idades bem jovens e que eles se relacionam às lesões ateroscleróticas encontradas nesta faixa etária^{5,9}, permitiram a criação de um escore de risco para identificar indivíduos entre 15 e 34 anos com alta probabilidade de ter lesão aterosclerótica estabelecida em aorta e artéria coronariana¹¹. Este escore foi proposto por McMahan *et al.*¹¹ do Estudo *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY) e leva em consideração os fatores de risco tradicionais. A identificação de indivíduos de alto risco determinaria a abordagem rigorosa das alterações identificadas.

ABORDAGEM DA CRIANÇA E ADOLESCENTE COM SÍNDROME METABÓLICA

ABORDAGEM NÃO-MEDICAMENTOSA

Com o intuito de promover prevenção primária das doenças cardiovasculares em crianças e adolescentes, a *American Heart Association* publicou as suas recomendações para a prevenção e abordagem dos diversos fatores de risco nesta faixa etária²⁴.

Segundo estas recomendações, todas as crianças deveriam ter um padrão dietético saudável [rico em frutas, vegetais, grãos integrais, carne branca, e restrito em gordura saturada (< 10% calorias/dia), colesterol (< 300 mg/dia), sal (< 6 g/dia) e açúcares]. Além disso, deve ser enfatizada a atividade física regular. Recomenda-se que todo jovem exercite uma hora por dia, que as atividades sejam divertidas e que o tempo de lazer não seja sedentário. O hábito de fumar deve ser expressamente combatido, envolvendo inclusive os adultos fumantes próximos à criança ou ao adolescente²⁴. Com estas medidas, há grande chance de que a criança mantenha um peso adequado, que o seu perfil lipídico seja favorável e que a PA mantenha-se dentro do normal. É importante ressaltar que nesta faixa etária, se está diante da oportunidade única de *criar* hábitos saudáveis de vida para que, no futuro, não seja necessário modificá-los, o que sabidamente envolve grandes dificuldades.

No entanto, a identificação de jovens portadores de síndrome metabólica impõe uma abordagem mais rigorosa e a implementação mais intensa das medidas não-medicamentosas centradas em atividade física regular e dieta balanceada²⁴ visando a redução de peso. O binômio exercício físico associado a plano alimentar promove: redução expressiva da circunferência abdominal e gordura visceral, melhora significativa da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, podendo prevenir e retardar o aparecimento de diabetes tipo 2, redução da PA e dos níveis de triglicérides e aumento do HDL-colesterol⁴.

O plano dietético deve ser individualizado e programado para a perda sustentada do peso inicial, alcançando o IMC < percentil 95 para idade e sexo. Para isso, o aconselhamento médico e de uma nutricionista são muito importantes, devendo-se levar em consideração a etapa de crescimento desta criança ou adolescente. A composição da dieta deve dar preferência a verduras, hortaliças, frutas com quantidade muito pequena de gorduras saturadas, carboidratos e o mínimo de sal. É fundamental a participação da família para a aderência a esta dieta e a adoção de novo estilo de vida²⁴.

Os benefícios associados à atividade física em jovens incluem a perda de peso com melhora dos parâmetros metabólicos, a redução da PA e da resistência à insulina, o bem-estar psíquico, maior chance de manter o hábito da atividade física

regular na fase adulta, o aumento da expectativa de vida e a diminuição do risco cardiovascular^{4,24}.

O hábito de fumar deve ser expressamente combatido, envolvendo inclusive os adultos fumantes próximos à criança ou ao adolescente²⁴. Além do seu impacto futuro desfavorável já bem conhecido, sobre a doença cardiovascular e as doenças pulmonares, principalmente, o estudo PDAY demonstrou, em jovens, que o uso do tabaco esteve associado com a presença de lesões ateroscleróticas precoces, particularmente na aorta abdominal³⁴.

ABORDAGEM MEDICAMENTOSA

O tratamento medicamentoso pode ser necessário, e embora não seja o desejável, vem se tornando cada vez mais utilizado em pacientes com aumento da pressão arterial, dislipidemia e diabetes²⁴, quando as medidas não-medicamentosas não foram capazes de promover o controle da PA e dos parâmetros metabólicos e/ou quando há evidências de acometimento dos órgãos-alvo, como por exemplo hipertrofia de ventrículo esquerdo, microalbuminúria, alterações vasculares na retina^{21,24}.

Os princípios para a escolha do anti-hipertensivo devem obedecer às mesmas recomendações aplicadas aos adultos²¹ e diversas drogas anti-hipertensivas já foram testadas em crianças e adolescentes.

O uso de medicamentos para elevar o HDL-colesterol não é recomendado em crianças e adolescentes. Para os triglicérides elevados, a terapêutica farmacológica estará indicada apenas quando os seus níveis forem superiores a 400 mg/dl, situação que está associada a maior risco de pancreatite. Neste caso, os fibratos seriam a droga de escolha²⁴.

O manejo do diabetes tipo 1 ou tipo 2 na criança ou adolescente deve ser feito com a orientação de um endocrinologista pediátrico, considerando-se a utilização de hipoglicemiantes, drogas que não aumentam a secreção de insulina e insulina subcutânea de acordo com o julgamento clínico²⁴.

O uso de medicamentos para o tratamento da obesidade pode também ser considerado, embora a experiência ainda seja pequena e sem uma avaliação em longo prazo^{4,24}. Estudo recente com o uso de sibutramina em associação à dieta hipocalórica por seis meses, em adolescentes obesos entre 14 e 17 anos demonstrou-se segura e eficaz, determinando uma perda de peso significativamente maior que no grupo placebo, sem alterações da PA, da frequência cardíaca e dos parâmetros ecocardiográficos. Entretanto, cabe ressaltar a necessidade de estudos de mais longo prazo³⁵.

As metas para o controle da hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes e obesidade na criança e adolescente estão sumarizadas no quadro 3²⁴.

Quadro 3. Metas para controle das variáveis da síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

Componentes	Pontos de corte
Obesidade (IMC)	< percentil 95 para sexo e idade
Triglicerídeos	< 150 mg/dL ou < percentil 95 para sexo e idade
HDL-colesterol	> 35 mg/dL ou > percentil 5 para sexo e idade
Pressão arterial	< percentil 95 para idade, sexo e altura
Metabolismo glicídico	
Glicemia de jejum	< 120 mg/dL
Hg glicosilada A1c	< 7%

A IMPORTÂNCIA DA PREVENÇÃO PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

A adoção de medidas de prevenção primária em jovens tem sido reconhecida como de enorme importância no cenário da abordagem das doenças cardiovasculares. A demonstração da presença da aterosclerose na infância, na adolescência e na fase adulta jovem, aliada ao maior conhecimento sobre os fatores de risco nestas idades, aponta para propostas de programas racionais e efetivos que tenham como objetivo intervir sobre estes fatores o mais precocemente possível²⁴.

As medidas preconizadas para esta faixa etária concentram-se na adoção de hábitos saudáveis, evitando o excesso de calorias, sal, gordura saturada e colesterol, atividade física regular e abstenção do fumo. Neste sentido, medidas educacionais de saúde focadas na busca de um padrão alimentar saudável, atividade física regular e melhoria do estilo de vida em geral, devem ser direcionadas não só para os jovens, mas também para seus familiares, tarefa que deve ser realizada por todos os médicos, independente da sua especialidade^{36,37}.

A prevenção específica da obesidade por meio da dieta e da atividade física deve ser a prioridade máxima, visto que o seu êxito terá repercussão direta e positiva na melhora da dislipidemia, hipertensão arterial e nas alterações do metabolismo dos carboidratos^{22,23}. A obesidade instalada sabidamente associa-se a diversos problemas de saúde e à maior mortalidade³⁸. A perda de peso frequentemente não corrige as alterações desencadeadas por ela. Como exemplo, revisão sistemática publicada recentemente, sobre os efeitos da perda de peso sobre os desfechos em longo prazo relacionados à hipertensão arterial, ressaltou que a redução de pressão arterial com a perda de peso em longo prazo é menor do que aquela observada em curto prazo e que mais estudos são necessários para avaliar os efeitos em longo prazo da perda de peso sobre os fatores de risco cardiovascular³⁹.

De uma forma geral, os jovens estão praticando menos exercício. A atração pela televisão, pelos videogames e pelos computadores tende a mantê-los dentro de casa. A insegurança das grandes cidades inibe as caminhadas ou o andar de bicicleta

nas ruas e nos parques. Nas escolas, as novas exigências curriculares diminuem a carga horária que era destinada à atividade física. E por fim, as famílias estão se tornando cada vez mais sedentárias, apontando este conjunto para ações direcionadas para modificações no grupo familiar como um todo.

Programas governamentais que incluam áreas específicas para a prática de exercício físico, maior oferta de professores de educação física e melhor segurança pública são absolutamente necessários²⁴. Também é consensual que estas medidas só serão alcançadas se houver esforço da família, das escolas, das comunidades em esforço conjunto da sociedade e do seu governo.

Somente a atuação nesta etapa da vida será capaz de, efetivamente, garantir um estilo de vida sadio para o sistema cardiovascular na fase adulta e, assim influir favoravelmente sobre as altas taxas de morbimortalidade cardiovascular.

REFERÊNCIAS

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, *et al.* The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-38.
- Brandão AP, Nogueira AR, Oliveira JE, Guimaraes JI, Suplicy H, Brandão AA. (Coord). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(Supl I).
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Eng J Med* 1998;338:23:1650-6.
- Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS: Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (Syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2002;51:204-9.
- Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children. *Circulation* 2003;107:1448-53.
- Chen W, Srinivasan, Elkasabany A, Berenson GS. The association of cardiovascular risk factor clustering related to insulin resistance syndrome (Syndrome X) between young parents and their offspring: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1999;145:197-205.
- Berenson GS, Wattigney W, Tracy R, Bao W, Srinivasan SR, Newman III WP. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 1992;70:851-8.

10. Xiangrong L, Shengxu L, Ulosoy E, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004;110:3488-492.
11. MacMahon CA, Gilding SS, Fayad ZA, et al. Risk score predict atherosclerotic lesions in young people. The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. *Arch Intern Med* 2005;165:883-90.
12. Brandão AP, Brandão AA, Araujo EMM. The significance of physical development on blood pressure curve of children between 6 and 9 years of age and its relationship with familial aggregation. *J Hypertens* 1989;7(Suppl 1): S37-S39.
13. Brandão AP, Brandão AA, Araujo EMM, Oliveira RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension* 1992;9(Suppl II):II-214-17.
14. Brandão AA, Pozzan R, Albanesi F^o FM, Brandão AP. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents: The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1995;26:1190-4.
15. Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AA, Cerqueira RCO, Roussoulières ALS, Brandão AP. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factors – The Rio de Janeiro Study. *J Hypertens* 1998;16:1885-9.
16. Pozzan R, Brandão AA, Silva SL, Brandão AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young adults: The Rio de Janeiro Study. *Hypertension* 1997;30 (3pt2):650-53.
17. Brandão AA, Pozzan R, Freitas EV, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AP. Blood Pressure and Overweight in Adolescence and Their Association with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *J Hypertens* 2004;22(Suppl 1):111S.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
19. Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:368-73.
20. Cook S, Wetzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children And Adolescents. The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
22. NGHS Coordinating Center. NHLBI Growth and Health Study (NGHS) data monitoring report. Baltimore: Maryland Medical Research, 1998.
23. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 1):S5-S19.
24. Kavey RW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association. Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning Childhood. *Circulation* 2003;107:1562-6.
25. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Supl III):1-48.
26. American Academy of Pediatrics. National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children And Adolescents. *Pediatrics* 1992;89:S495-584.
27. Cook S, Auinger P, Daniels S. What best predicts medical complications of obesity? BMI, waist circumference or both. *Obes Res* 2003;11(Suppl):A27-A28.
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. [acesso em março de 2005]. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>
29. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:105-13.
30. Caballero B. Global health: A nutrition paradox – underweight and obesity in developing countries. *N Engl J Med* 2005;352:1514-516.
31. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
32. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2003;26:2323-8.
33. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29-33.
34. PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking: a preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990;264:3018-24.
35. Godoy-Matos A, Carraro L, Vieira A, et al. Treatment of Obese Adolescents with Sibutramine: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1460-5.
36. Downey AM, Frank GC, Webber LS, Harsha DW, Virgilio SJ, Berenson GS, et al. Implementation of "Heart Smart:" A cardiovascular school health promotion program. *J Sch Health* 1987;57:98-104.
37. Hayman LL, Williams CL, Daniels SR, Steinberg J, Paridon S, Dennison BA. Cardiovascular health promotion in the schools. *Circulation* 2004;110:2266-75.
38. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341:1097-105.
39. Aucott L, Poobalan A, Smith WCS, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes. A systematic review. *Hypertension* 2005;45:1035-41.

Considerações sobre o significado e o manuseio da intolerância a glicose em pacientes admitidos com síndrome coronária aguda

Hyperglycaemia: Role and Treatment in Acute Coronary Syndrome Patients

Dorothy Nigro¹, Carlos Vicente Serrano Jr.¹, Juliana Ascenção de Souza

RESUMO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no mundo. Pacientes diabéticos têm risco aumentado para doença arterial coronária e apresentam elevada taxa de mortalidade no infarto do miocárdio, mesmo com evolução no tratamento. Também é relatada frequência aumentada de complicações pós-infarto: insuficiência cardíaca, re-infarto, distúrbios de condução e arritmias. É comum a presença de hiperglicemia em pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva e unidades coronárias. Na síndrome coronária aguda, a hiperglicemia, seja ela na admissão ou durante o jejum, está presente em 30% dos casos, independente do estado metabólico prévio. Discutiremos aqui a influência da hiperglicemia na evolução dos pacientes em fase aguda da doença coronária e quais são as recomendações para o seu manejo terapêutico.

PALAVRAS CHAVE

Hiperglicemia, síndrome coronária aguda, insulina.

ABSTRACT

The cardiovascular illness is the main cause of death in the world. Despite major advances in the treatment of acute myocardial infarction, mortality rates for diabetic patients remain high. Diabetic patients have higher reported incidences of congestive heart failure, reinfarction, atrioventricular or intraventricular conduction abnormalities and arrhythmias. The presence of hyperglycaemia in critically ill in-hospital patients (intensive care and coronary unit) is common. In the acute coronary syndrome the admission or fast hyperglycaemia are present in 30% of the cases, independently of previous metabolic state. We will discuss here the influence of the hyperglycaemia in the evolution of the patients in acute phase of the coronary illness and which are the newest recommendations for its therapeutical handling.

KEY WORDS

Hyperglycaemia, acute coronary syndrome, insulin.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no mundo ocidental. Infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica ocorrem duas a três vezes mais frequentemente em pacientes diabéticos, quando comparado a não-diabéticos com mesmos fatores de risco

cardiovascular¹. Em pacientes admitidos com síndrome coronária aguda (SCA), é frequente a presença de hiperglicemia e diabetes, ambos associados à presença de complicações do IAM e aumento da mortalidade²⁻⁴. Em outros grupos de pacientes críticos, a hiperglicemia na admissão é extremamente frequente e fortemente associada a pior prognóstico. Sabe-se

Recebido: 16/06/2004 Aceito: 18/07/2005

¹ Médico assistente da Unidade Coronária do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).
Endereço para correspondência: Av. Eneas C. de Aguiar, 44 – Instituto do Coração HCFMUSP – Unidade Coronária – 05409-000 – São Paulo – SP. E-mail: dclsserrano@incor.usp.br

que a hiperglicemia, seja ela aguda ou determinada por distúrbio metabólico prévio, está presente em 50% dos pacientes admitidos com AVC, estando associada à intensidade do edema cerebral e ao aumento da lesão isquêmica⁵.

Em trabalho recente, Timmer JR *et al.*⁶ demonstraram que distúrbios no metabolismo da glicose (diabetes definida pelo uso prévio de insulina ou hipoglicemiantes orais; diabetes recém diagnosticada por hemoglobina glicosilada maior ou igual a 6,2%; e hiperglicemia de estresse definida como hemoglobina glicosilada normal e em paciente com hiperglicemia na admissão maior ou igual a 140 mg/mL) estão presentes em um terço dos pacientes com SCA suspeita, estando fortemente associada ao diagnóstico confirmado de SCA. Contudo, a associação entre hiperglicemia e eventos cardiovasculares adversos não está apenas ligada a pacientes diabéticos⁷. A hiperglicemia é freqüente em pacientes não-diabéticos com SCA e está relacionada à maior freqüência de eventos adversos em pacientes com IAM e angina instável⁸.

A HIPERGLICEMIA NA ADMISSÃO E DE JEJUM – INTOLERÂNCIA À GLICOSE NA FASE AGUDA DA DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

A hiperglicemia na fase aguda na doença coronária é freqüentemente associada à resposta do organismo ao estresse com liberação de catecolaminas e indução da glicogenólise^{9,10}. A hiperglicemia seria para muitos um epifenômeno ligado ao estresse adrenérgico associado ao pior prognóstico no IAM, que se correlaciona fortemente com a extensão da lesão miocárdica¹¹. Contudo, esta hipótese tem sido intensamente desafiada pelo fato de que a administração da solução de glicose e insulina em pacientes hiperglicêmicos com IAM tem melhorado o prognóstico¹².

A deficiência relativa de insulina e níveis elevados de catecolaminas e cortisol (hormônios de estresse) podem ser importantes mecanismos que expliquem a presença da hiperglicemia de fase aguda (intolerância à glicose) e outros distúrbios metabólicos como lipólise, liberação de ácidos graxos para a corrente sangüínea e redução de substratos glicolíticos para o miocárdio, o que contribui para a freqüência aumentada de complicações pós-infarto, como insuficiência cardíaca, reinfarto, distúrbios de condução e arritmias^{13,14}.

Elevados níveis glicêmicos na admissão (hiperglicemia de estresse) dos pacientes não-diabéticos com SCA estão associados ao pior prognóstico cardiovascular. Contudo, são limitados e variados os dados à cerca do papel da glicemia de jejum (GJ) como preditor de risco neste grupo de pacientes. Suleiman *et al.*¹⁵ avaliaram e compararam o valor preditivo da GJ e da glicemia medida na admissão (GA) para a mortalidade em 30 dias de pacientes com IAM. O nível sérico para GJ considerado

normal e utilizado como ponto de corte seguiu a definição para o diagnóstico do diabetes melito (DM) da *American Diabetes Association* (ADA), de 100 mg/mL¹⁶. Como ponto de corte para valor sérico normal da GA foi determinado 140 mg/mL. Os autores demonstraram que em comparação com pacientes que mantêm um nível normal de GA, hiperglicemia após 12 horas de jejum é um importante preditor de morte em 30 dias em pacientes com IAM, havendo grande acréscimo da mortalidade, mesmo com pequenas elevações do nível glicêmico. Além disso, os autores demonstraram que a GJ melhor prediz evento adverso quando comparada à GA, a qual permanece como forte e independente preditor de risco cardiovascular. Em pacientes com GJ normal, elevada GA não implica em grande incremento no risco de morte em 30 dias quando comparado aos pacientes com GJ e GA normais. Contudo, pacientes com GJ elevada e GA normal têm mortalidade em 30 dias três vezes maior.

Elevados níveis séricos de glicose *per se* podem afetar adversamente o prognóstico dos pacientes com SCA, através de diversos mecanismos como indução de disfunção endotelial¹⁷, estresse oxidativo¹⁸ e hipercoagulabilidade¹⁹.

DIAGNÓSTICO DA HIPERGLICEMIA EM PACIENTES COM SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

O atual critério para o diagnóstico do DM, segundo recomendação da *American Diabetes Association*, inclui: (i) sintomas de diabetes (poliúria, polidipsia, perda de peso não explicada) com concentração plasmática casual (definida como uma dosagem feita a qualquer hora do dia independente do tempo após a última refeição) maior ou igual a 200 mg/dL; (ii) glicemia de jejum (mínimo de 08 horas) maior ou igual a 126 mg/dL; (iii) glicemia após duas horas da ingestão de 75 g de glicose (teste de tolerância à glicose [TTG]) maior ou igual a 200 mg/dL, conforme a orientação da Organização Mundial da Saúde. Estes dados devem ser confirmados em segunda dosagem, na ausência de hiperglicemia inequívoca²⁰.

A intolerância à glicose é definida como: (i) glicemia de jejum entre 110 e 125 mg/dL; (ii) glicemia após duas horas da ingestão de 75 g de glicose (TTG) entre 140 e 199 mg/dL²⁰.

A hiperglicemia de estresse é definida como nível sérico de glicose maior ou igual a 140 mg/dL. Níveis glicêmicos de jejum durante a fase aguda da doença coronária devem ser avaliados para uma melhor predição de risco de evento adverso cardiovascular. Alguns autores sugerem que a medida da hemoglobina glicosilada seria um modo prático para informar dados preditores de risco em pacientes com SCA⁶, apesar de não ser ainda recomendada pela atual norma de diagnóstico do DM e da intolerância à glicose.

Estudo recente demonstrou que a identificação de resistência à insulina em pacientes admitidos com SCA pode auxiliar na predição de risco cardiovascular. O cálculo do índice de resistência à insulina [GA mmol/L *versus* insulina sérica na admissão/glicemia normal (5,0 mmol/L) *versus* insulina sérica normal (5 m unidades/L)] é simples e pode ser útil na identificação de pacientes de alto risco, que possam beneficiar-se de estratégias precisas no tratamento da SCA. Além disso, este índice correlaciona-se bem com o diagnóstico de resistência à insulina e intolerância à glicose neste grupo de pacientes^{21,22}.

MANEJO DA HIPERGLICEMIA NA FASE AGUDA DA DOENÇA CORONÁRIA

O manejo da hiperglicemia em pacientes com SCA não é ainda bem estabelecido, apesar de se saber que o controle rigoroso dos níveis glicêmicos em pacientes críticos está relacionado ao melhor prognóstico e redução de mortalidade²³. O manejo terapêutico adotado para o controle da hiperglicemia de fase aguda é na maioria das vezes similar para os pacientes diabéticos ou não-diabéticos.

INSULINOTERAPIA

Durante a isquemia, o miocárdio troca o uso de ácidos graxos do metabolismo aeróbico para o uso de glicose do metabolismo anaeróbico. Se, devido à redução relativa da insulina, o miócito não seja capaz de utilizar a glicose, a isquemia miocárdica irá se agravar. Se ocorrer aumento dos níveis de hormônios, fato habitual no infarto do miocárdio, também aumentarão os níveis de ácidos graxos e cetonas, que por sua vez impedem a entrada da glicose no miócito, com agravamento da isquemia. Portanto, terapia com insulina intravenosa, no intuito de obter controle glicêmico na oportunidade do IAM, pode reduzir o dano miocárdico. O controle glicêmico também reduz o risco de eventos trombóticos. Há redução nos níveis séricos de fator 7 e 10, inibidor do ativador do plasminogênio e lipoproteínas e diminuição da agregação plaquetária²⁴. Há relato de melhora na sobrevivência de pacientes diabéticos tratados com insulina e glicose intravenosa²⁵. Em um estudo de 600 pacientes com IAM, complicado com DM ou hiperglicemia, os pacientes receberam glicose e insulina por 24 horas, seguido de insulina durante um ano havendo redução de 30% na mortalidade²⁶. A hipoglicemia aumenta o dano miocárdico. A hipoglicemia induzida por insulina pode ter efeito deletério sobre o miocárdio isquêmico²⁷. Portanto, um controle rigoroso dos níveis glicêmicos deve ser feito.

HIPOGLICEMIANTE ORAIS

Nos processos isquêmicos do miocárdio, as sulfonilurêias ao bloquearem os canais de potássio, podem diminuir a vasodilatação, resultando em aumento da resistência vascular, do débito cardíaco e da pressão arterial. As sulfonilurêias causam

aumento da secreção de insulina, devido bloqueio dos canais de potássio nas células produtoras de insulina. Adicionalmente, por bloquear os canais de potássio do miocárdio, as sulfonilurêias podem causar arritmias cardíacas. Recomenda-se a mudança da droga para insulina durante o episódio isquêmico agudo²⁴.

Devido o risco de acidose láctica em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, recomenda-se a retirada das biguanidas. Do mesmo modo, devido ao maior risco do paciente diabético apresentar lesão renal por radiocontraste e subsequente acidose láctica após arteriografia coronária, deve-se retirar a metformina antes deste procedimento²⁵. Em situações de hipóxia, recomenda-se evitar o uso de biguanidas (metformina, fenformina) para prevenir a acidose láctica²⁴.

CONCLUSÃO

A presença de hiperglicemia durante a fase aguda da doença coronária é freqüente, independente da presença de DM prévio. É forte preditor de maior morbimortalidade na SCA, seja IAM ou angina instável. Está relacionada a fatores que contribuem para as complicações pós-isquemia miocárdica, como hipercoagulabilidade, estresse oxidante vascular, disfunção endotelial e distúrbios no metabolismo miocárdico, levando à trombose, extensão da área lesada e de risco e arritmias. A recomendação atual é de controle glicêmico rigoroso com utilização de insulino terapia intensiva.

REFERÊNCIAS

- Milicevic Z, Raz I, Strojek K, *et al.* Hyperglycemia and its effect after acute myocardial infarction on cardiovascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (HEART2D) Study design. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):80-7.
- Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002;112(4):305-11.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9324):2140-4.
- Tenerz A, Lonnberg I, Berne C, Nilsson G, Leppert J. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur Heart J* 2001;22(13):1102-10.
- Mazighi M, Amarencu P. [Hyperglycemia: a predictor of poor prognosis in acute stroke]. *Diabetes Metab* 2001;27(6):718-20.
- Timmer JR, Bilo HJ, Ottervanger JP, *et al.* Dysglycemia in suspected acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med* 2005;16(1):29-33.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355(9206):773-8.
- Foo K, Cooper J, Deane A, *et al.* A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;89(5):512-6.
- Lakhdar A, Stromberg P, McAlpine SG. Prognostic importance of hyperglycaemia induced by stress after acute myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6413):288.
- Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6552):917-22.
- Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102(1):24-9.

12. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, *et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(1):57-65.
13. Lopaschuk GD, Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997;95(2):313-5.
14. Depre C, Vanoverschelde JL, Taegtmeyer H. Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99(4):578-88.
15. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, *et al.* Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111(6):754-60.
16. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20.
17. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22(1):36-52.
18. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, *et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-90.
19. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126(4):296-306.
20. Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S1-79.
21. Stubbs PJ, Alaghband-Zadeh J, Laycock JF, Collinson PO, Carter GD, Noble MI. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Heart* 1999;82(4):443-7.
22. Stubbs PJ, Laycock J, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Noble MI. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes: identification of insulin resistance on admission. *Clin Sci (Lond)* 1999;96(6):589-95.
23. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al.* Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
24. Nicod P, Lewis SE, Corbett JC, *et al.* Increased incidence and clinical correlation of persistently abnormal technetium pyrophosphate myocardial scintigrams following acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1982;103(5):822-9.
25. Bell DS. Diabetes mellitus and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7(10):715-22.
26. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-60.
27. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. EMERAS (Estudio Multicentrico Estreptoquinasa Republicas de America del Sur) Collaborative Group. *Lancet* 1993;342(8874):767-72.

Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: visão do psicólogo e do nutricionista

Non-pharmacological treatment of the Metabolic syndrome: psychologist and nutritionist vision

Lilian L. Sharovsky¹, Adriana Lúcia van-Even Ávila², Gloria H. Perez¹, Bellkiss Wilma Romano.¹

RESUMO

Os hábitos de vida são multifatorialmente determinados, coexistindo aspectos nutricionais, psicológicos, sociais e relativos à atividade física, o que requer a necessidade de uma intervenção complexa para modificá-los. A intervenção não-farmacológica na síndrome metabólica está baseada, fundamentalmente, em programas interdisciplinares que visem a mudança de estilo de vida, contribuindo assim para a redução da incidência de complicações decorrentes da síndrome. O objetivo desse artigo é caracterizar fatores emocionais associados à etiologia da síndrome metabólica e caracterizar a instrumentalização do paciente sobre re-educação alimentar, com enfoque na identificação dos fatores dificultadores da efetiva mudança de estilo de vida. Para tanto, a estratégia de intervenção utilizada é interdisciplinar. Os resultados parciais dessa intervenção também estão descritos nesse artigo. Nessa abordagem verificou-se perda ponderal, com redução do índice de massa corpórea e da circunferência abdominal; melhora da percepção de risco da doença como um todo, redução da resistência a mudanças e conscientização quanto à associação entre o excesso alimentar e a condição psíquica, favorecendo a adoção de novos hábitos de vida.

PALAVRAS CHAVE

Estilo de vida, condição psicológica, aspectos nutricionais.

ABSTRACT

Life habits are multifactorial determined, coexisting nutritional, psychological, social and relative aspects to the physical activity, having therefore the necessity of a complexity in the intervention for lifestyle changes. The non-pharmacological intervention of the metabolic syndrome is based, basically, in multiprofessional programs that they aim at the change of lifestyle, thus contributing for the reduction of the incidence of complications related to metabolic syndrome. The objective of this article is to characterize emotional factors associated to the etiology of the and to characterize the instrumentalization of the patient on alimentary re-education, with approach in the identification of the complicated factors of the effective change of the lifestyle. For this proposal the strategy used was multiprofessional intervention. The partial results of this strategy also are described in this chapter. This approach resulted in weight loss, reduction in the body mass index and the waist circumference, improve of the perception of risk of the illness as a whole, reduction of the resistance for changes and awareness of association between alimentary excess and the psychic condition, favoring the adoption of new habits of life.

KEY WORDS

Lifestyle, psychological condition, nutritional aspects.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) tem sido associada ao aumento da incidência do diabetes tipo 2 e ao aumento de risco de eventos cardiovasculares. A interação destes com a epidemia de obesidade e das características do mundo ocidental, como ingestão excessiva de gordura e inatividade física, contribuem significativamente para o aumento da morbimortalidade. A SM pode ser considerada importante fator preditivo para complicações orgânicas, sociais e, conseqüentemente, alterações psicológicas^{1,2}.

É possível estimar a extensão de despesas em termos de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, uma vez que para cada um dos fatores de risco associado, há necessidade de um agente farmacológico específico³.

Tanto quanto a obesidade, a determinação da SM está associada à interação entre fatores genéticos e fatores ambientais⁴. Friedman, ao expor ratos magros com níveis elevados de leptina à dieta rica em gorduras, conseguiu torná-los obesos, evidenciando a importância de fatores ambientais na determinação do hábito alimentar e da instalação da obesidade, mesmo quando há proteção genética. Evidencia o valor hedonístico da alimentação como a somatória de estímulos associados a tal atividade entre eles o olfativo, o gustativo, o visual e a condição emocional dos sujeitos, destacando a complexidade da interação da genética e do ambiente na determinação do comportamento alimentar⁵.

Dentre as principais alterações de ordem psíquica que contribuem para a etiologia e/ou manutenção de quadros orgânicos crônicos destaca-se o transtorno de depressão maior (DM) e a presença de estresse psicológico crônico^{6,7}.

Vários estudos associam a DM à hipertensão e a diabetes tipo 2, esses dois são considerados fatores de risco potenciais que incrementam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares^{8,9}. Ariyo *et al.* concluíram que a presença de sintomas depressivos constitui fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronária¹⁰.

A ocorrência de DM e a presença de estresse crônico que contribui para elevação dos níveis de cortisol e alterações no eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal são as hipóteses bioquímicas que embasam tais evidências^{11,12}.

O fato é que pacientes com sintomas depressivos freqüentemente apresentam comportamentos deletérios à saúde, tais como dieta pouco saudável, com períodos de grande ingestão alimentar como tentativa de gerar prazer emocional, sedentarismo, alterações significativas do ritmo do sono e adesão inadequada ao tratamento medicamentoso, sendo fundamental então, a intervenção psicológica sobre a DM¹³.

Estudos anteriores sugerem que a depressão está ligada a resultados adversos para a saúde quando associada à SM.

Embora a correlação entre DM e SM ainda não esteja bem esclarecida, alguns trabalhos apontam para essa direção.

Entre outros, Raikkonen *et al.* estudaram a influência de sintomas depressivos na ocorrência de SM em mulheres de meia idade. Os resultados observados demonstraram que essas mulheres, mesmo tendo apresentado um único episódio de DM, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV), aumentaram em duas vezes a probabilidade de ter SM quando comparado a mulheres sem história de depressão, evidenciando-se a possibilidade de alterações metabólicas decorrentes desses sintomas^{14,15}.

Devem ser considerados também os aspectos psicodinâmicos do paciente deprimido e sua inter-relação com aspectos ambientais nos quais encontram-se inseridos.

Isso é fundamental quando se discute a intervenção no paciente com SM. Estudos apontam para a importância da mesma visando a reformulação do estilo de vida. A abordagem em equipe interdisciplinar é descrita como a intervenção de maior eficácia para respostas positivas para mudança do estilo de vida, já que hábitos de vida são também multifatorialmente determinados^{16,17}.

A experiência de intervenção realizada no Instituto do Coração é interdisciplinar, composta por cardiologista, psicólogo, nutricionista e educador físico, com encontros semanais, no total de 16 sessões. O acompanhamento posterior é de encontro mensal ao longo de um ano. O método de intervenção adotado é composto por aspectos educativos e pela compreensão da influência de aspectos psicodinâmicos.

O objetivo é o conhecimento e aprendizagem pelo paciente, do papel de cada um dos fatores de risco associados à SM e, a conseqüência da instalação dos mesmos para a vida de cada um dos pacientes. Cabe ao cardiologista essa tarefa, bem como o ajuste medicamentoso necessário ao longo do período de intervenção. Estimula-se assim a percepção de risco pelo paciente sobre sua condição de saúde.

Busca-se também a instrumentalização do paciente quanto à dieta alimentar e atividade física realizada respectivamente pela nutricionista e pelo educador físico. Além da abordagem educativa, objetiva-se, a partir da intervenção psicológica, a identificação dos aspectos emocionais que influenciem na resistência do paciente à mudança do estilo de vida, tais como depressão e estresse crônico. A compreensão e intervenção sobre variáveis psicológicas nesse paciente permitem que a transmissão de múltiplas informações reverta-se em ação e implicação do paciente para com o tratamento interdisciplinar proposto. Com isso, pretende-se, a partir da intervenção psicológica, a reformulação de aspectos emocionais, viabilizando as mudanças propostas pela equipe e a manutenção dos resultados obtidos em termos de reformulação do estilo

de vida. A estratégia adotada é baseada em psicoterapia psicodinâmica de grupo.

Um estudo realizado pelo Centro Americano de Pesquisa em Prevenção do diabetes tipo 2, dividiu 3.234 indivíduos intolerantes à glicose, em três grupos: o grupo 1 recebeu orientações gerais sobre vida saudável e placebo; o grupo 2 recebeu orientações sobre vida saudável e metformina e o grupo 3 recebeu um programa intensivo para mudança do estilo de vida (PMV). A intervenção mais eficaz para reduzir a incidência do diabetes tipo 2 foi o PMV¹⁸. Em outro estudo, 522 indivíduos foram randomizados em dois grupos: grupo controle (GC) e grupo intervenção (GI), caracterizado pela abordagem interdisciplinar. Nesse estudo, a incidência de diabetes tipo 2 foi de apenas 11% nos participantes do GI, enquanto que no GC foi de 23%. Os autores concluem que o diabetes tipo 2 pode ser prevenido com a mudança do estilo de vida¹⁹.

O enfoque nutricional visa o emagrecimento, que promoverá o controle da glicemia, da hipertensão arterial e da dislipidemia²⁰.

Laaksonen *et al.*²¹ acompanharam 34 homens e mulheres, com SM, com índice de massa corpórea (IMC) de $35,2 \pm 2,1$ kg/m² e circunferência abdominal (Ca) de $114,3 \pm 9$ cm durante nove semanas, em uso de dieta com 800 calorias por dia. Nesse período houve perda ponderal de 14 kg (14,4%), redução de 9 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e de 4,6 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD). Após mais um ano de acompanhamento, em dieta mínima de 1.200 calorias ao dia, foi mantida a queda de 2,2 mmHg na PAS, de 1,2 mmHg na PAD e a redução do peso mantida 12 kg (12,6%).

Case *et al.*²² estudaram 125 pacientes com SM, acompanhados por médico, nutricionista e enfermeiro, observando perda ponderal de 7,7 kg (6,5%) induzida por dieta diária de 600 a 800 calorias durante um mês. Nesse período o IMC foi de 40,7 kg/m² para 34,6 kg/m², a PAS de 139,7 mmHg para 128,6 mmHg (\downarrow 11,1 mmHg) e a PAD de 84,9 mmHg para 79,1 mmHg (\downarrow 5,8 mmHg). Nos quatro meses posteriores, houve perda ponderal de 17,9 kg (15,1%) e a PAS chegou a 125,1 mmHg e a PAD a 77,0 mmHg.

Riebe *et al.*²³ estudaram 144 indivíduos com pré-obesidade ou obesidade, sem SM, durante seis meses. Foram acompanhados por nutricionista, psicólogo e educador físico. Houve redução de 5,3 kg (5,9%), o IMC foi de 32,4 kg/m² para 30,7 kg/m² e as calorias consumidas foram de 1.850 para 1.561 calorias ao dia.

Lopes *et al.*²⁴ verificaram redução ponderal média de 15 kg (18,8%) durante um ano de seguimento, em 11 pacientes com SM, sendo nove mulheres e dois homens. O IMC médio foi de 33,7 kg/m² para 27,6 kg/m² (obesidade grau I para pré-obesidade) e a Ca diminuiu de 107 cm para 88 cm. A PAS foi de 154 mmHg para 134 mmHg ($p = 0,023$) e a PAD de 96 mmHg para 85 mmHg ($p = 0,0013$). A ação do nutricionista envolveu

a verificação dos hábitos alimentares, com a análise qualitativa dos alimentos consumidos por meio do registro alimentar sob a forma de diário. A leitura do diário foi feita semanalmente até completar quatro meses. A devolutiva dos diários foi feita por escrito no próprio registro alimentar e oralmente, para que todos os pacientes se beneficiassem das informações. Nos oito meses restantes, o nutricionista verificou os diários alimentares nos retornos mensais, sendo a devolutiva feita da mesma forma, reforçando-se a prática da alimentação equilibrada e reeducação alimentar. O peso, o IMC, a Ca foram checados antes de cada sessão do grupo.

Em todos os estudos citados houve redução ponderal acima da recomendação que é de 5% a 10% do peso inicial de tratamento²⁵.

Os preceitos de uma alimentação saudável incluem a oferta de carboidratos (50% a 60% do valor calórico total [VCT]), proteínas (15% do VCT), lipídeos (25% a 35% do VCT, sendo menos de 10% de ácidos graxos saturados-AGS (até 7% se o LDL-colesterol for maior de 100 mg/dL), até 10% de ácidos graxos poliinsaturados-AGPI, até 20% de ácidos graxos monoinsaturados-AGMI). Orienta-se o consumo de até 200 mg ao dia de colesterol dietético, se o LDL-colesterol for maior de 100 mg/dL ou com até 300 mg ao dia como medida preventiva. As fibras alimentares deverão ser consumidas de 20 a 30 gramas ao dia, além da utilização de até 6 gramas de sal ao dia e a restrição de alimentos industrializados ricos em sódio. Essas orientações são encontradas nas dietas DASH^{26,27}, do Mediterrâneo^{28,29}, da recomendada pelo NCEP/ATP III³⁰, III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias³¹, VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure³², IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial³³ e pela I Diretriz Brasileira para o Tratamento da Síndrome Metabólica²⁰.

Considera-se importante que o nutricionista esteja atento ao hábito alimentar do paciente, da região em que vive e consequentemente na regionalização da dieta, à situação financeira, para que tenha sucesso na tarefa de orientá-lo a equilibrar a alimentação, bem como de sua família e do meio onde vive e se relaciona, para que seja ele também um multiplicador de um estilo de vida mais saudável.

Conclui-se que a abordagem interdisciplinar mostra-se eficaz no tratamento não-farmacológico do paciente com SM, visando fundamentalmente à prevenção da instalação de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, *et al.* Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
2. Assmann G, Nofer JR, Schulte H. Cardiovascular risk assessment in metabolic syndrome: view from PROCAM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):377-92.

3. Wang LY, Yang Q, Lowry R, *et al.* Economic analysis of a school-based obesity prevention program. *Obes Research* 2003;11(11):1275-7.
4. Corella D, Ordovas JM. The metabolic syndrome: a crossroad for genotype-phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(3):186-96.
5. Friedman, JM. Modern science *versus* the stigma of obesity. *Nature Medicine* 2004;10(6):563-9.
6. Brown E, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004;55:1-9.
7. Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 2000;15(11):789-96.
8. Perlmutter JB, Frisliman WH, Feinstein RE. Major depression as a risk factor for cardiovascular disease: therapeutic implications. *Heart Disease* 2000;2:75-82.
9. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-77.
10. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, *et al.* Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in the elderly americans. *Circulation* 2000;102(15):1773-9.
11. Seematter G, Binnert C, Martin JL, *et al.* Relationship between stress, inflammation and metabolism. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2004;7(2):169-73.
12. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, *et al.* Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66(3):305-15.
13. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, *et al.* Depression and metabolic syndrome in young adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 2004;66(3):316-22.
14. Golden SH, Williams JE, Ford DE, *et al.* Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2004;27(2):429-35.
15. Rääkkönen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism* 2002;51(12):1573-7.
16. Deen D. Metabolic Syndrome: time for action. *Am Fam Physician* 2004;69(12):2875-82.
17. Manso JE, Skerrett PJ, Greenland P, *et al.* The escalating pandemics of obesity and sedentary lifestyle. A call to action for clinicians. *Arch Intern Med* 2004;164(3):249-58.
18. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346(6):393-403.
19. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J, *et al.* Preventing of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343-50.
20. Sociedade Brasileira de Hipertensão. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Rev Bras Hipertens* 2004;7(4):133-5.
21. Laaksonen DE, Laitinen T, Schonberg J, *et al.* Weight loss and weight maintenance, ambulatory blood pressure and cardiac autonomic tone in obese persons with metabolic syndrome. *J Hypertens* 2003;21(2):371-8.
22. Case CC, Jones PH, Nelson K, O`Brain Smith E, *et al.* Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2002;4:407-14.
23. Riebe D, Greene GW, Ruggiero L, *et al.* Evaluation of a healthy-lifestyle to approach to weight management. *Prev Med* 2003;35:45-54.
24. Lopes HF, Barreto-Filho JAS, Riccio GMG. Tratamento não-medicamentoso da hipertensão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2003;13(1):148-55.
25. Pi-sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, *et al.* Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. *Am J Clin Nutrition* 1998;68:899-917.
26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
27. Lie D. DASH diet improves insulin sensitivity as well as hypertension. *Diabetes Care* 2004;27:340-7.
28. DE Lorigeril M, Renaud S, Mamelle N, *et al.* Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
29. DE Lorigeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
30. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA* 2001;285:2486-97.
31. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Supl III):28-32.
32. Chobanian AV, Bakris LA, Izzo Jr. JL *et al.* National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
33. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004;82 (Supl 4):1-40.

Pré-hipertensão: como devemos interpretá-la na prática clínica?

Pre hypertension: practical clinical interpretation

Oswaldo Passarelli¹

Existe uma relação linear entre pressão arterial e risco cardiovascular, quanto maior a pressão maior o risco de ocorrer eventos cardiovasculares. Independente da presença de outros fatores de risco, a prevalência da pressão arterial vem aumentando no mundo em consequência da transição epidemiológica que a humanidade vive, estimando-se que existam hoje no mundo um bilhão de hipertensos. Por isso, recomenda-se que a partir dos três anos de idade se faça a verificação dos níveis pressóricos para a detecção precoce da hipertensão e se promova tanto a sua prevenção primária, já que existe uma elevação da pressão com a idade, bem como a obtenção das metas pressóricas associadas ao menor risco cardiovascular nos hipertensos.

Dentro da avaliação clínico-laboratorial da população hipertensa, as IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹ estabeleceram cinco objetivos, sendo que o primeiro é a confirmação do diagnóstico de hipertensão arterial, já que nem todos os pacientes que se apresentam com níveis pressóricos elevados em consultas casuais são hipertensos, especialmente os que não têm lesões em órgãos-alvo. Confirmado o diagnóstico, se faz necessária a classificação da pressão arterial, havendo no momento duas classificações que foram propostas por duas diretrizes diferentes, a proposta pelo VII Joint² e a da Sociedade Internacional de Hipertensão/OMS³, que apresentam pontos divergentes.

Ambas as diretrizes tiveram seus relatórios publicados em 2003, sendo que um dos itens mais polêmicos, que gerou debates calorosos entre notáveis do mundo da hipertensão, foi a denominação de pré-hipertensão para os portadores de uma determinada

faixa pressórica. Em virtude da publicação recente, talvez do que seja a maior metanálise de estudos observacionais prospectivos na área da medicina, envolvendo quase um milhão de pacientes, no qual foram avaliados 61 estudos de coorte⁴, para se verificar a associação entre o nível da pressão arterial e o risco cardiovascular, detectou-se que a partir dos valores pressóricos de 115 mmHg da pressão sistólica ou 75 mmHg da diastólica, existe uma relação linear e contínua, dobrando este risco a cada aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica. Portanto, pelas diretrizes americanas, só é considerado portador de pressão arterial normal, os indivíduos que têm níveis pressóricos inferiores a 120 mmHg de pressão sistólica e 80 mmHg de pressão arterial diastólica.

Esta nova informação motivou a diretriz americana a modificar a sua classificação, no sentido de simplificá-la, bem como conscientizar médicos e pacientes que os classificados dentro da faixa pressórica chamada pré-hipertensão são portadores de um risco cardiovascular maior que o habitual (Tabela 1), e devem modificar seu estilo de vida caso não sejam portadores de peso ideal e hábitos de vida saudáveis.

A partir da idade de 18 anos, os indivíduos podem ser divididos quanto ao nível pressórico em três grupos, conforme a tabela 2.

Três estudos clínicos randomizados incluíram na sua população indivíduos portadores de pré-hipertensão. O estudo HOPE⁵, realizado com pacientes portadores de alto risco cardiovascular, o estudo PROGRESS⁶, em pacientes portadores de doença cerebrovascular e o estudo EUROPA⁷, em pacientes portadores de doença

Tabela 1. Mudanças na classificação da pressão arterial.

JNC 6	PAS/PAD (mmHg)	KNC 7
Ótimo	< 120 x 80	Normal
Normal	120 - 129 x 80 - 84	PRÉ-HIPERTENSÃO
Limítrofe	130 - 139 x 85 - 89	
Hipertensão	≥ 140 x 90	Hipertensão
Hipertensão estágio 1 (Leve)	140 - 159 x 90 - 99	Hipertensão estágio 1 (Leve)
Hipertensão estágio 2 (Moderada)	160 - 179 x 100 - 109	Hipertensão estágio 2
Hipertensão estágio 3 (Severo)	≥ 180 x 110	

Recebido: 28/05/2004 Aceito: 18/07/2005

¹ Médico da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia
Correspondência para: Rua Monte Alegre 662 apto 32, Perdizes – 05014-000 – São Paulo – SP. E-mail: passarelli@superig.com.br

Tabela 2. Classificação de pressão arterial em adultos (VII Joint).

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	<120	e < 80
PRÉ-HIPERTENSÃO	120 - 139	ou 80 - 89
Hipertensão estágio 1	140 - 159	ou 90 - 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

coronária crônica estável, tiveram algo em comum: a metade dos pacientes randomizados nestes estudos eram hipertensos e a outra metade não-hipertensos, sendo que a maioria dos não-hipertensos apresentou seus níveis pressóricos dentro da faixa chamada de pré-hipertensão. O objetivo dos três estudos foi o de verificar se nessas populações um esquema terapêutico baseado em um fármaco, no caso um inibidor da ECA *versus* placebo, além da medicação habitual, seria eficaz na redução de desfechos clínicos relevantes. Os três estudos revelaram que houve diminuição de eventos cardiovasculares, tanto na população hipertensa, como na não-hipertensa. Dessa maneira, baseado nesta evidência científica, a utilização de um fármaco hipotensor na população pré-hipertensa, estratificada como sendo de alto risco cardiovascular, é eficaz na redução de eventos cardiovasculares. Se foi um efeito pleiotrópico dos fármacos utilizados neste estudo ou da classe de fármaco utilizada, não se sabe, pois os estudos não foram desenhados para obter esta informação; provavelmente, se deva ao efeito hipotensor obtido. Dessa maneira, qualquer fármaco hipotensor que promova a mesma redução pressórica trará, nesta população, o mesmo benefício clínico.

Para a população classificada como sendo portadora de pré-hipertensão, porém estratificada como sendo de baixo ou médio risco cardiovascular, nenhum estudo clínico foi realizado até hoje para se saber se há benefício clínico na utilização de fármacos hipotensores, sendo recomendado apenas mudança do estilo de vida para os que não tenham o peso ideal e hábitos de vida saudáveis.

O VII Joint não colocou em seu relatório nenhuma proposta de estratificação de risco cardiovascular, alegando não ser necessário para a prática clínica. Já as IV Diretrizes Brasileiras sugerem a estratificação de risco da população hipertensa e nos portadores de pressão arterial normal alta, não a realizando

na população normotensa; porém, as Diretrizes Europeias realizaram a estratificação de risco tanto da população hipertensa como da classificada como pré-hipertensa (Tabela 3). Esta foi a única diretriz de hipertensão que estratificou o risco cardiovascular desta população, identificando os indivíduos com o risco cardiovascular alto e muito alto, tomando como base a população de Framingham, quanto à incidência em dez anos de eventos cardiovasculares.

Finalizando, é importante relatar que a diretriz americana não considera os portadores de pré-hipertensão como sendo portadores de uma doença, apenas portadores de um risco cardiovascular maior, e como tal se faz necessária a conscientização tanto por parte dos pacientes, como dos médicos, para se promover a prevenção primária da hipertensão⁸ e de eventos cardiovasculares, através da mudança do estilo de vida associada ou não à utilização de fármacos hipotensores, conforme a sua estratificação de risco, em casos bem selecionados.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras sobre Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2001;77(Suppl 3):1-48.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Program Coordinating Committee. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. Mancia G, Rosei A, DeBaker G, *et al.* 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hyperten* 2003;21:1011-53.
4. Lewington S, Clarke, Qizilbash N, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2003;360:1903-13.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
6. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
7. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
8. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *JAMA* 2001;358:1682-6.

Tabela 3. Estratificação de risco para quantificar prognóstico

		PRÉ- HIPERTENSÃO
Fatores de risco Lesões em órgãos-alvo Doenças associadas	Normal PAS 120-129 ou PAD 80-84 (mmHg)	Normal alto PAS 130-139 ou PAD 85-89 (mmHg)
Sem fatores de risco	Risco normal	Risco normal
1- 2 fatores de risco	Baixo risco	Baixo risco
3 ou mais fatores de risco ou lesões em órgão-alvo ou diabetes	Médio risco	Alto risco
Doenças clínicas associadas	Alto risco	Muito alto risco

Flavonóides e hipertensão

Flavonoide and hypertension

Paulo Webster Bezerra de Araújo¹, Lucindo José Quintans Júnior¹, Henrique Dória de Vasconcelos¹, Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida¹

A hipertensão é considerada um dos principais fatores de risco de morbimortalidade cardiovascular e é um dos principais agravos à saúde no Brasil¹. Uma pessoa é considerada hipertensa quando tem uma pressão sanguínea sistólica maior que 140 mmHg e/ou pressão sanguínea diastólica maior que 90 mmHg. A hipertensão arterial afetou cerca de 50 milhões de pessoas nos Estados Unidos em 1998, colocando a população em um risco elevado de doenças cardiovasculares, derrames e disfunção renal². Uma vez que os riscos de doenças cardiovasculares estão relacionados à pressão sanguínea, um grande segmento da população, que não é classicamente definido como "hipertenso", pode vir a ter este risco. Entretanto, a diminuição da pressão sanguínea até um valor normal através de meios dietéticos pode diminuir os danos secundários da hipertensão³.

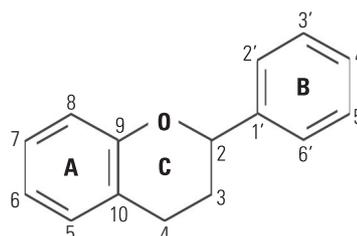
A hipertensão arterial ocorre em cerca de 11% a 20% da população adulta (maior que 20 anos) e tem forte relação com 80% dos casos de acidente vascular encefálico (AVE) e 60% dos casos de doença isquêmica do coração. É o principal fator de risco para doenças cardiovasculares, cuja principal causa de morte é o AVE; e 40% das vítimas de infarto do miocárdio têm como origem a hipertensão não controlada⁴.

Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo de frutas, vegetais e chás protegem o organismo contra derrames, possivelmente devido à atividade antioxidante destes alimentos⁵. Uma vez que a hipertensão é o principal fator de risco para o desenvolvimento de derrames, estes antioxidantes podem proteger contra a hipertensão.

Os flavonóides compõem uma ampla classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana. Entretanto, tais compostos possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre os diversos sistemas biológicos.

Do ponto de vista químico, os flavonóides constituem substâncias aromáticas contendo 15 átomos de carbono (C₁₅) no seu esqueleto básico. Este grupo de compostos polifenólicos apresenta estrutura comum caracterizada por dois anéis aro-

máticos (A e B) e um heterociclo oxigenado (anel C), formando um sistema C₆-C₃-C₆. Atualmente, já foram identificadas mais de 8.000 substâncias pertencentes a este grupo⁶.



ATIVIDADES ANTIOXIDANTES DOS FLAVONÓIDES

Lipoproteínas de baixa densidade (LDL) podem ser modificadas por radicais livres que oxidam os ácidos graxos poliinsaturados na molécula de LDL. LDLs modificadas são facilmente absorvidas por macrófagos e tornam-se tóxicas para o endotélio dos vasos sanguíneos⁷. Isso possibilita por fim, a formação de placas ateroscleróticas. Estudos *in vitro* demonstraram que os flavonóides inibem essa modificação oxidativa de LDLs pelos macrófagos através de um desses dois mecanismos: pela inibição da hidroxilação da LDL ou por oxidação preventiva do α -tocoferol, que está presente em lipoproteínas⁸. As propriedades antioxidantes dos flavonóides podem ser benéficas à saúde, já que previnem a oxidação de LDLs, uma vez oxidada, acredita-se que a LDL é aterogênica⁷. Portanto, o bloqueio da oxidação da LDL, pode diminuir a formação de placas ateroscleróticas que reduzem a rigidez arterial, deixando as artérias mais susceptíveis aos estímulos endógenos de vasodilatação.

Outro mecanismo sugere que os radicais livres acentuam a trombogênese pelo aumento da agregação plaquetária. Tem sido postulado que flavonóis e flavonas podem inibir a atividade da lipoxigenase e ciclooxigenase, levando a uma diminuição da agregação de plaquetas e uma redução da tendência à trombose⁸.

Recebido: 15/06/2004 Aceito: 19/07/2005

¹Universidade Federal do Vale do São Francisco.

Correspondência para: Jackson Roberto Guedes da Silva Almeida, Rua Tomaz Maia 53A, Areia Branca – 56330-065 – Petrolina – PE. Fone: (87) 3864-4939/8805-0771; fax: (87) 3861-1927; e-mail: jackson.guedes@univasf.edu.br

Frankel *et al.* (1993) demonstraram que os compostos fenólicos (incluindo flavonóides e outros polifenóis), em especial flavonóides do vinho tinto, inibem as reações de oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que resultam em fenômenos tissulares responsáveis pela aterogênese e trombo-gênese⁹. Segundo os autores, essa ação antioxidante protetora dos compostos fenólicos poderia explicar o “paradoxo francês”. Este fenômeno refere-se à baixa incidência de doenças cardiovasculares observada na população do sul da França, apesar da ingestão de uma dieta rica em gordura saturada e do tabagismo, contrastando com a alta incidência de doenças cardíacas na maioria dos países ocidentais com hábitos de vida semelhantes¹⁰. Uma possível explicação para este paradoxo seria o alto consumo de vinho tinto, já que, além do álcool, esta bebida contém altos níveis de flavonóides, os quais têm uma atuação que protege o organismo de doenças cardiovasculares.

Além de sua ação antioxidante, especialmente contra a oxidação de ácidos graxos, que resulta em formação de radicais livres, os quais são responsáveis por fenômenos aterogênicos e trombogênicos, esses compostos fenólicos também podem atuar como protetores e regeneradores dos antioxidantes primários do organismo, como o ácido ascórbico (vitamina C), o tocoferol (vitamina E) e o β -caroteno (vitamina A). Assim, o consumo contínuo e moderado de vinho, bem como a ingestão de frutas (maçãs, uva, melancia etc.) e também de vegetais contendo estes antioxidantes fitoquímicos, podem, efetivamente, inibir as reações oxidativas deletérias aos tecidos ou ao menos retardar os fenômenos fisiopatológicos da aterosclerose e da trombogênese¹¹.

FLAVONÓIDES DA DIETA E INCIDÊNCIA DE DOENÇA CORONÁRIA CARDÍACA

Os flavonóides são inversamente relacionados à mortalidade por doença coronária cardíaca e possivelmente protegem contra infarto no miocárdio. O risco relativo para mortalidade por doença coronária cardíaca e incidência do primeiro infarto do miocárdio é aproximadamente 50% mais baixo nas pessoas que consomem muito flavonóides do que naquelas que consomem pouco¹².

Estudos experimentais têm demonstrado que a administração de chá verde para animais de laboratório está associada com a redução na pressão sanguínea¹³. O consumo de frutas, vegetais e chás contendo altas concentrações de flavonóides pode levar à diminuição da pressão sanguínea e pode dar proteção contra doença coronária cardíaca. É possível que

seus efeitos antioxidantes sejam responsáveis, pelo menos em parte, por este efeito protetor. Estudos admitem que indivíduos com elevada pressão sanguínea tenham níveis circulantes de flavonóides relativamente baixos comparados com os indivíduos que são normotensos. Indivíduos hipertensos com dieta baixa em flavonóides terão a prevalência aumentada de doença coronária cardíaca. Este mecanismo deve ser examinado e, se for verdadeiro, sugere efeitos benéficos de frutas, vegetais e chás sobre doenças cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Os flavonóides são substâncias muito importantes devido às suas diversas atividades sobre os vários sistemas biológicos, em especial, sobre o sistema cardiovascular. Estão presentes em alimentos consumidos no nosso dia-a-dia, bem como em várias plantas medicinais. Embora muitas das propriedades farmacológicas dos flavonóides ainda não tenham sido comprovadas *in vivo*, o seu consumo deve ser estimulado, a fim de que a população possa se beneficiar do valor nutricional e dos potenciais efeitos terapêuticos destes compostos.

REFERÊNCIAS

- Gomes MAM, Pierin AMG, Sbissa AS, *et al.* IV Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension Work Groups. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(Supl IV):1-22.
- Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, *et al.* Rationale and design of dietary approaches to stop hypertension trial (DASH). *Ann Epidemiol* 1995;5:108-18.
- Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701-9.
- BRASIL: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ação Programática Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e diabetes mellitus. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
- Keli SO, Hertog MGL, Feskens EJM. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins and incidence of stroke. The Zutphen study. *Arch Intern Med* 1996;156:637-42.
- PIETTA PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-42.
- Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB, Kromhait D. Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in the Netherlands. *Nutr Cancer* 1993;20:21-9.
- Steinberg D, Parthacarahth S, Carew TE, Khoo JC, Witzun JL. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolics substances in red wine. *Lancet* 1993;7:341-454.
- Wilhelm-Filho D, Silva EL, Boveris A. Flavonóides antioxidantes de plantas medicinais e alimentos: importância e perspectivas terapêuticas. In: *Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna*. Chapecó: 2001, 317-34.
- Almeida JRGS, Lima JT, Nunes XP, Cerqueira GS, Figueiredo CS. Flavonóides da dieta e sua importância para a saúde humana. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança* 2004;2:63-72.
- Rouse JL, Beilin LJ, Mahoney DP, Margetts BM, Armstrong B, Vandongen R. Vegetarian diet and blood pressure. *Lancet* 1983;2:742-3.
- Sato Y, Nakatsuka H, Watanabe T, *et al.* Possible contribution of green tea drinking habits to the prevention of stroke. *Tohoku J. Exp Med* 1989;157:337-43.

Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial

Medicine based on evidences and hypertension

Editor: Álvaro Avezum

Efeito de classe de medicamentos no tratamento da hipertensão arterial sistêmica

Interchangeable drugs in the hypertension treatment

Hélio Penna Guimarães¹, Otávio Berwanger¹, Álvaro Avezum², Leopoldo Piegas³

INTRODUÇÃO

A maioria das classes de medicamentos inclui múltiplos fármacos, por vezes com diferenças de eficácia, segurança e custos em uma mesma classe. A definição de "efeito de classe" considera que drogas que apresentam estrutura e mecanismo de ação similar, podem ter os efeitos farmacológicos e os efeitos clínicos também similares. Neste contexto, a equivalência deve ser compreendida como medida de eficácia similar. Atualmente, através do paradigma da cardiologia baseada em evidências, a eficácia deve ser interpretada como efeito benéfico sobre desfechos clínicos relevantes e clinicamente tangíveis.

DESFECHOS CLÍNICOS RELEVANTES

De acordo com o cenário clínico, os desfechos relevantes no tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) que devem ser considerados são a redução de mortalidade e ou redução de eventos cardiovasculares maiores como acidente vascular cerebral (AVC), sendo que a falta destes em estudos clínicos, serve de estímulo ao ceticismo e dúvidas construtivas, quanto à real eficácia da medicação¹⁻⁵.

Dessa forma não se pode assumir, como benefício definitivo, efeitos promissores sobre desfechos substitutos ou intermediários isoladamente, como a simples redução de níveis tensóricos como substituto da redução de mortalidade, AVC e infarto agudo do miocárdio, no cenário da hipertensão arterial. Nesse contexto, também se encontram os achados da ciência básica, com hipóteses interessantes e promissoras geradas constantemente e que sinalizam com benefícios atraentes,

porém, que merecem ser investigados através de estudos clínicos adequadamente conduzidos e definitivos²⁻⁵.

Dessa forma, o benefício clínico real, relevante e tangível deve ser derivado da pesquisa clínica bem conduzida; conseqüentemente, diferenciar uma droga apenas por um efeito puramente laboratorial não é consideração segura para orientar a decisão clínica em cardiologia nos dias atuais. Complementarmente, assumir que todas as drogas de uma chamada "mesma classe" promovam os mesmos benefícios também não é clinicamente seguro.

ESTUDOS RANDOMIZADOS EM HIPERTENSÃO ARTERIAL: QUAL A REAL NECESSIDADE?

O objetivo para a execução de estudos controlados randomizados, com poder estatístico adequado, é o de comprovar, com mínima chance de acaso (valor de p) e máxima precisão (intervalo de confiança), uma hipótese clinicamente relevante, demonstrando a eficácia de uma droga sobre determinado desfecho clínico (por exemplo betabloqueadores na hipertensão arterial)^{2,4,5}.

Quando um estudo demonstra, de maneira confiável e definitiva, o benefício de uma droga (intervenção clínica), não se pode seguramente extrapolar este benefício para outras drogas da chamada "mesma classe". A extrapolação PODE ou NÃO condizer com o mesmo benefício. Portanto, visando à extensão dos benefícios de maneira maximizada dos resultados dos estudos clínicos aos pacientes, deve-se seguir o que está demonstrado através de estudos bem conduzidos com determinada droga em

Recebido: 05/06/2004 Aceito: 20/07/2005

1 Médico da Divisão de Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese de Cardiologia" (São Paulo-SP).

2 Diretor da Divisão de Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese de Cardiologia" (São Paulo-SP).

3 Diretor Geral do Instituto "Dante Pazzanese de Cardiologia" (São Paulo-SP).

Correspondência para: Divisão de Pesquisa do Instituto "Dante Pazzanese de Cardiologia". Av. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP. E-mail: heliopp@yahoo.com.br

questão. Este exercício clínico-científico orienta a prática clínica, funcionando como diretriz e não através de engessamento da decisão clínica sobre os pacientes individuais⁶.

A decisão clínica na escolha das drogas a serem prescritas em diferentes cenários clínicos deve ser baseada em estudos bem conduzidos e não em extrapolações inseguras, guiadas muitas vezes por intenso efeito de marketing.

EFEITO DE CLASSE: LIMITAÇÕES RELEVANTES

Existem, evidentemente, limitações quanto à aplicação do conceito "efeito de classe", e algumas considerações devem ser tomadas para a escolha de uma droga dentro de uma classe:

- Evidência confiável de benefício clínico;
- Evidência confiável de segurança;
- Evidências confiáveis de eficiência (análises de custo-efetividade ou custo-utilidade).

O chamado "efeito de classe" é freqüentemente utilizado para compensar a falta de dados sobre determinadas drogas. Quando uma droga de uma classe mostra-se benéfica através de um estudo clínico, todas as outras drogas da chamada mesma classe solicitam este benefício. Contrariamente, quando há indícios de malefícios (falta de segurança), há uma proliferação de esforços para tentar distinguir os outros agentes da chamada mesma classe da droga acometida de falta de segurança para utilização na prática clínica. O conceito de efeito de classe não se encontra adequadamente definido para ser utilizado com segurança na prática clínica^{3,7,8}.

EFICÁCIA DE UM MEDICAMENTO

A eficácia de uma droga é definida através de estudos randomizados placebo-controlados, como parâmetro qualitativo. Entretanto, a questão se produtos da chamada mesma classe são quantitativamente equivalentes em termos de eficácia ou segurança não é definida. Se uma droga reduz um determinado desfecho clínico relevante – como óbito – em 20% e outra droga, da chamada

mesma classe, reduz em 25%, ambas comparadas a placebo, qual delas deve ser utilizada na prática clínica? Antes de decidir por qualquer uma das drogas, o médico deve saber qual das duas apresenta maior eficácia. A maneira ideal é a comparação face a face, em termos de eficácia, segurança e eficiência (custo-efetividade ou custo-utilidade), através de estudos randomizados controlados amplos, confiáveis, robustos e com poder estatístico adequado. Contudo, estudos de equivalência (eficácia e segurança equivalentes) apresentam custos elevados devido ao grande número de pacientes necessários para tal empreendimento. Estabelecer perfeita equivalência não é possível.

Uma outra dificuldade no processo de seleção de drogas é o fato de que muitas são aprovadas com base em desfechos substitutos ou intermediários (reduzir pressão arterial). Comparação de eficácia entre drogas através de desfechos substitutos pode ser uma alternativa desde que se assuma que esses desfechos sejam válidos, mas tentar demonstrar ou estimar benefícios clínicos em termos quantitativos a partir destes dados representa uma conduta inadequada dentro da prática clínica e científica.

SEGURANÇA DE UM FÁRMACO

Tão importante quanto a eficácia é a definição de segurança. As drogas têm inúmeros efeitos que necessitam ser avaliados, entretanto, avaliações incompletas de segurança ao se assumir benefício derivado do chamado efeito de classe representa um risco não apenas potencial, mas real, para a prática clínica diária.

DIRETRIZES PARA COMPARAÇÃO DE FÁRMACOS

Atualmente, são utilizados os níveis de evidências para que as recomendações possam ser feitas. Dentro do tópico efeito de classe, as diretrizes para comparação de drogas da chamada mesma classe podem ser vistas na tabela 1.

Tabela 1. Níveis de evidências para comparação de eficácia entre drogas da chamada mesma classe.

Níveis	Comparação	Pacientes	Desfechos
1	RCT face a face	Idênticos (por definição)	Clinicamente relevantes
2	RCT face a face	Idênticos (por definição)	Substitutos validados
2	Entre RCTs de diferentes drogas <i>versus</i> placebo	Similares ou diferentes	Clinicamente relevantes ou substitutos validados
3	Análises de subgrupos de RCTs de diferentes drogas <i>versus</i> placebo	Similares ou diferentes	Clinicamente importantes ou substitutos
3	RCTs de diferentes drogas <i>versus</i> placebo	Similares ou diferentes	Substitutos não validados
4	Estudos não-randomizados (observacionais e banco de dados de pesquisa)	Similares ou substitutos	Clinicamente relevantes

*RCT: randomized clinical trial

CONCLUSÃO

De acordo com Furberg¹ *et al.*: “uma droga de qualquer classe, escassamente testada, deve ser considerada uma droga com benefícios não provados”. Neste contexto, drogas da chamada “mesma classe” não devem ser usadas de maneira intercambiável na ausência de documentação científica sólida e robusta, em termos de benefícios clínicos comparáveis e segurança em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Furberg CO, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
2. Avezum A. Cardiologia Baseada em Evidências 1. Princípios, Racionalidade e Aplicações de uma Nova Prática Cardiológica e Análise Crítica da literatura. *Arq Bras Cardiol* 1998;71:5-11.
3. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Single-Entity Barbiturates: class labeling guidance. *Federal Register* 1980;45:76356-67.
4. McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature. XIX. Applying Clinical Trial Results. B. Guidelines for Determining Whether a Drug Is Exerting (More Than) a Class Effect. *JAMA* 1999;282:1371-7.
5. Guimarães HP, Smith P, Piegas L, Avezum A. Pesquisa e prática clínica cardiovascular: há necessidade de estudos randomizados e epidemiológicos em doença cardiovascular? *Revista da SOCERJ* 2003;16(4):239-43.
6. Berwanger O, Guimarães HP, Avezum F, Avezum A. Diretrizes e prática clínica no tratamento da hipertensão arterial: como o conhecimento pode conduzir aos benefícios. *Rev Bras Hipertens* 2004;11(4):272-4.
7. Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial II. Hipertensão como fator de risco cardiovascular: oportunidades de prevenção. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:119-23.
8. Guimarães HP, Berwanger O, Avezum A. Medicina baseada em evidências e hipertensão arterial III. Tratamento do paciente hipertenso e de alto risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:184-7.

Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial

Clinical use of physiopathologic mechanisms in hypertension

Editores: Nereida Kilza da Costa Lima e Rubens Fazan Júnior

Fisiopatologia das alterações cardiovasculares na apnéia obstrutiva do sono

Physiopathological cardiovascular alterations in the obstructive sleep apnea syndrome

Valdo José Dias da Silva¹, Nicola Montano²

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono é definida como uma alteração da respiração observada durante o sono, associada com sintomas diurnos, mais freqüentemente com sonolência diurna excessiva. As alterações na respiração são caracterizadas, principalmente, por eventos freqüentes de redução no fluxo de ar nas vias aéreas, associados ao colapso ou estreitamento das vias aéreas superiores, que geralmente ocorre durante a transição do estado de vigília para o estado de sono. A apnéia envolve o colapso das vias aéreas superiores associada à interrupção quase completa do fluxo de ar, enquanto a hipopnéia associa-se um colapso parcial das vias aéreas superiores. Os eventos de apnéia-hipopnéia levam a reduções na saturação de oxigênio no sangue arterial, o que pode ser determinante nas manifestações cardiovasculares associadas a esta síndrome, enquanto a fragmentação do sono e os freqüentes despertares noturnos, associados, ou não, aos eventos de apnéia-hipopnéia, podem ser os principais responsáveis pela sonolência diurna observada¹.

Em decorrência das suas dificuldades de definição e de diagnóstico, poucos são os dados epidemiológicos relativos à prevalência desta síndrome na população geral. Estima-se que cerca de até 5% dos adultos, nos países ocidentais, sejam portadores desta síndrome e que fatores de riscos como obesidade, envelhecimento e outros, sejam importantes para a progressão da doença. Uma possível explicação para a associação entre obesidade e apnéia obstrutiva do sono parece ser o estreitamento das vias aéreas superiores como resultado

do acúmulo regional excessivo de tecido gorduroso em torno das vias aéreas. Vários estudos têm relatado maior prevalência da apnéia obstrutiva do sono em pessoas idosas do que em adultos de meia-idade, e que este efeito da idade parece ser maior em indivíduos do sexo masculino e com elevado índice de massa corporal².

Os eventos de apnéia-hipopnéia, mais freqüentes quanto maior a gravidade da doença, levam a dessaturações de oxigênio do sangue arterial associadas a aumentos na tensão de CO₂ (hipercapnia) durante o sono, com conseqüente ativação do quimiorreflexo. Quimiorreceptores periféricos, localizados em sua maioria nos corpos carotídeos na região de bifurcação da carótida comum, respondem primariamente à redução da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂), enquanto quimiorreceptores centrais, principalmente localizados no tronco encefálico, são mais sensíveis ao CO₂ e ao balanço ácido-básico. Comparados com pessoas normais, indivíduos portadores de apnéia obstrutiva do sono apresentam sensibilidade quimiorreflexa periférica aumentada, resultando em resposta ventilatória aumentada a hipoxemia. Esta resposta aumentada pode ser observada mesmo em situações de normóxia e pode contribuir para a atividade simpática aumentada para vasos periféricos durante a vigília em pessoas com apnéia obstrutiva do sono. A inibição da ativação dos quimiorreceptores periféricos por exposição a oxigênio puro (100%), resulta em significativa redução da atividade nervosa simpática, freqüência cardíaca e

Recebido: 27/06/2004 Aceito: 19/07/2005

1 Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG).

2 Dipartimento di Scienze Pre-Cliniche, Ospedale Sacco, Università degli Studi di Milano, Itália.

Endereço para correspondência: Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Triângulo Mineiro. Av. Engenheiro Diniz, 1178 - Bairro Martins - 38400-902 - Uberlândia - MG. E-mail: valdo@mednet.com.br

pressão arterial em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. A sensibilidade quimiorreflexa aumentada na apnéia obstrutiva do sono pode também explicar a resposta simpática exagerada observada durante os episódios hipoxêmicos^{1,3}.

Curiosamente, alguns indivíduos com apnéia obstrutiva do sono podem apresentar ativação vagal cardíaca, o que pode resultar em bradicardia durante os episódios hipoxêmicos. Este fenômeno simula aquele, muito bem descrito para mamíferos marinhos que mergulham, conhecido como reflexo do mergulho. Esta ativação do parassimpático cardíaco, um possível mecanismo protetor, reduzindo a demanda cardíaca de oxigênio durante o mergulho, pode estar associada em alguns pacientes com apnéia obstrutiva do sono à gênese de bradiarritmias severas durante os episódios apneicos¹.

Decorrente do colapso das vias aéreas superiores e, pode ser observada grande redução da pressão intrapleural durante o evento apneico, a qual pode atingir valores tão baixos quanto -30 cmH₂O. Tais reduções da pressão intrapleural podem ser acompanhadas de redução significativas no débito cardíaco, o que parece ser mais acentuado nos indivíduos com algum grau de disfunção ventricular¹.

A figura 1 ilustra as alterações fisiológicas observadas durante episódios de apnéia em um paciente portador de apnéia obstrutiva do sono. Pode-se observar que o evento apneico (indicado por OSA) resulta em redução da saturação de oxigênio, a qual, via ativação dos quimiorreceptores periféricos, leva à ativação simpática com conseqüente vasoconstrição periférica e elevação da pressão arterial. Estes eventos terminam com o

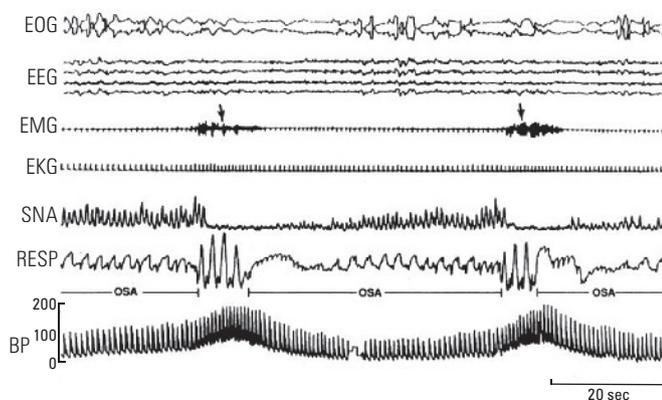


Figura 1. Traçados representativos do eletrooculograma (EOG), eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), ECG (EKG), atividade simpática muscular (SNA), respiração (RESP) e pressão sanguínea (BP) durante o sono REM em um paciente com apnéia obstrutiva do sono (*obstructive sleep apnea* - OSA). Setas indicam episódios de despertar noturno.

Copiado de Somers et al. Journal of Clinical Investigation 1995. Todos os direitos reservados.

despertar do indivíduo (indicado pela seta no EEG), o qual se associa com a pronta recuperação da ventilação pulmonar, da saturação de oxigênio e desativação quimiorreflexa, manifestada pela súbita inibição simpática e queda na pressão arterial. Esta súbita desativação simpática pode também ser decorrente da elevação na pressão intrapleural com ativação de mecanorreceptores intratorácicos simpato-inibidores^{1,3}.

Associado à vasta gama de alterações fisiológicas acima descritas e observadas durante os episódios de apnéia durante o sono, pacientes com apnéia obstrutiva do sono apresentam também alterações cardiovasculares que persistem durante o estado normóxico de vigília e que contribuem sobremaneira para o aumento no risco cardiovascular observado nos portadores desta síndrome¹.

Uma das principais alterações observadas durante o estado de vigília nos pacientes com apnéia obstrutiva do sono é a persistente ativação simpática (Figura 2), a qual se associa com os níveis de pressão arterial sistêmica aumentados em condições de repouso, podendo atingir níveis hipertensivos em número grande destes pacientes³.

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado forte associação entre apnéia obstrutiva do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial no estado de vigília diurna. Suportando esta associação pode-se citar uma série de pequenos estudos clínicos em que o tratamento efetivo da apnéia obstrutiva do sono foi associado à redução significativa tanto dos níveis diurnos quanto noturnos da pressão arterial. Além disso, uma série de estudos experimentais usando, por exemplo, o modelo de hipóxia intermitente crônica em roedores, tem comprovado

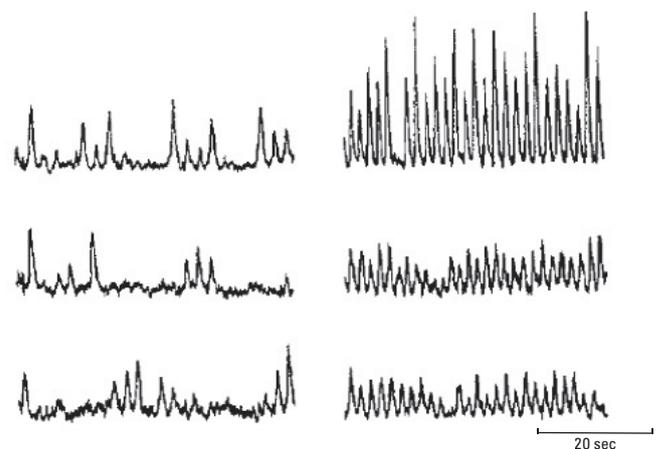


Figura 2. Registros de atividade simpática muscular (SNA) durante a vigília em pacientes com apnéia obstrutiva do sono (traçados à direita) e em indivíduos controles (traçados à esquerda), mostrando altos níveis de atividade simpática basal em pacientes com apnéia obstrutiva do sono.

Copiado de Somers et al. Journal of Clinical Investigation 1995. Todos os direitos reservados.

a associação de hipoxemia crônica, hiperatividade simpática e elevação persistentes dos níveis pressóricos^{1,4}.

Comparados com indivíduos controles com níveis similares de pressão arterial, pacientes com apnéia obstrutiva do sono também apresentam frequências cardíacas de repouso mais elevadas, variabilidade da frequência cardíaca reduzida e variabilidade da pressão arterial aumentada⁵. A importância prognóstica destes fatores na apnéia obstrutiva do sono ainda não foi determinada. Entretanto, grandes estudos populacionais têm demonstrado que estas alterações são fortes preditores de risco de doenças cardiovasculares na população geral^{1,4,5}.

Reduções na variabilidade da frequência cardíaca associados a aumentos na variabilidade da pressão arterial sugerem desarranjo nos mecanismos barorreflexos de controle cardiovascular. Uma tal disfunção barorreflexa tem sido descrita em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Conseqüentemente, a redução da sensibilidade do barorreflexo arterial pode ser um mecanismo ligando a apnéia obstrutiva do sono ao risco aumentado de hipertensão arterial e dano de órgãos alvo em pacientes portadores desta síndrome^{5,6}.

Além da hiperatividade simpática, vários relatos têm descrito uma disfunção endotelial em pacientes com apnéia obstrutiva do sono, a qual *per se*, parece ser independente da presença de obesidade. As causas desta disfunção endotelial, caracterizada por respostas vasodilatadoras dependentes de endotélio atenuadas, não são muito bem conhecidas, porém podem estar associadas com níveis circulantes elevados de endotelina, angiotensina II e aldosterona, observados nestes pacientes. Após cerca de quatro horas dos eventos apneicos durante o sono, os níveis de endotelina e de pressão arterial aumentam. Além disso, os níveis de óxido nítrico podem estar reduzidos na apnéia obstrutiva do sono. A disfunção endotelial poderia adicionalmente contribuir para o maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, além de ser um marcador independente de risco futuro de eventos cardiovasculares nos pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Associados à disfunção endotelial, níveis aumentados de proteína C reativa e de espécies reativas de oxigênio têm também sido descritos em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Ambos os mediadores de resposta inflamatória acima citados são conhecidos por desempenhar um importante papel no desenvolvimento e na progressão da doença cardiovascular¹.

Pacientes com apnéia obstrutiva do sono também apresentam maior prevalência de resistência à insulina e de diabetes melito, o que pode também contribuir para o elevado risco cardiovascular dos mesmos. Além disso, a regulação da leptina, um hormônio derivado dos adipócitos que age no sistema nervoso central como um inibidor do apetite, parece também estar alterada em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Uma hiperleptinemia nestes pacientes pode refletir resistência de tecidos alvos aos efeitos redutores de peso da leptina. É possível também que a hiperleptinemia contribua para a ativação simpática persistente observada em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Os mecanismos responsáveis pelas alterações metabólicas acima descritas não são ainda bem conhecidos, entretanto, evidências existem de que tais alterações podem ser independentes do índice de massa corpórea dos indivíduos, ou seja, tais alterações podem ser induzidas pela apnéia obstrutiva do sono *per se*^{1,7}.

Em conclusão, por meio de uma série de mecanismos fisiopatológicos, os quais ocorrem tanto durante os eventos apneicos no sono, como durante o estado normóxico na vigília, os portadores de apnéia obstrutiva do sono apresentam uma série de alterações que culminam com elevação persistente da pressão arterial, lesão de órgãos-alvo e risco independente significativamente aumentado de desenvolver eventos cardiovascularmente ameaçadores de vida.

Muito estudo ainda se faz necessário para melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações cardiovasculares decorrentes da apnéia obstrutiva do sono.

REFERÊNCIAS

1. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
3. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-904.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
5. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJH, Dyken, ME, Somers VK. Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 1998;98:1071-7.
6. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
7. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol* 2000;279:H234-7.

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono: abordagem clínica

Obstructive sleep apnea syndrome – clinical approach

Sônia Maria G. P. Togeiro^{1,2}, Andrea Barral Martins³, Sérgio Tufik⁴

INTRODUÇÃO

A apnéia e a hipopnéia obstrutiva do sono caracterizam-se, respectivamente, pela obstrução total e parcial das vias aéreas superiores (VAS). A associação com sintomas define a síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS). Sua prevalência varia conforme a população e a metodologia aplicada. O estudo de coorte de Wisconsin detectou aumento do índice de apnéia-hipopnéia (IAH) maior que cinco por hora de sono em 9% das mulheres e 24% dos homens. Entretanto, quando a este índice associou-se a sonolência diurna excessiva (SDE), caracterizando o diagnóstico de SAHOS, foram acometidas 2% das mulheres e 4% dos homens¹. Outros estudos mostraram resultados semelhantes²⁻⁴.

Evidências crescentes apontam ser a apnéia do sono um fator de risco independente para a hipertensão arterial sistêmica, embora nem todos os estudos epidemiológicos sejam congruentes em razão da dificuldade do adequado controle dos potenciais fatores de confusão (obesidade, tabagismo, álcool, sedentarismo). Nada obstante, esta relação foi bem demonstrada em estudos de coorte, prospectivos, controlados e incluindo grande número de pacientes, a saber, o de Wisconsin, o de Framingham e o Sleep Heart Health Study. Estudos mostram uma relação direta do IAH com a gravidade da HAS⁵⁻⁷. Análise epidemiológica sugere que 50% (30% a 80%) dos pacientes hipertensos têm apnéia do sono e que 50% dos apnéicos têm HAS^{6,8}.

Essa importante e significativa associação deve encorajar os médicos a fazerem uma completa anamnese, incluindo perguntas relacionadas ao sono, especialmente nos hipertensos mal controlados, já que a SAHOS é de causa potencialmente tratável^{9,10}.

FATORES DE RISCO

A fisiopatogenia da apnéia obstrutiva do sono é complexa e determinada por diversos fatores que interagem aumentando a susceptibilidade à doença. Ocorre mais nos homens, com pico de incidência entre 45 a 64 anos e nas mulheres acima dos 65 anos. A obesidade é o importante fator de risco¹¹. Entre os apnéicos, 60% a 70% são obesos e, nestes, a incidência da SAHOS varia de 42% a 48% nos homens e 8% a 38% nas mulheres. Nos obesos mórbidos, sua incidência é de 12 a 15 vezes superior à da população geral¹². Estudos têm demonstrado que a obesidade central, refletida pela relação cintura-quadril é um preditor semelhante ou até melhor que o IMC para apnéia, havendo boa correlação entre a circunferência abdominal e a do pescoço, sustentando a hipótese de que apnéia está relacionada à obesidade central¹³. Alterações de cabeça e pescoço, como nos pacientes com dismorfismo craniofacial, podem acarretar retroposicionamento da língua, predispondo o colapso da VAS¹⁴. Os hormônios sexuais podem também atuar no desenvolvimento da apnéia do sono. A progesterona tem efeito protetor por aumentar o tônus da musculatura faríngea, justificando sua maior prevalência no climatério¹⁵ e a testosterona tem efeito contrário, por levar a maior depósito de gordura e redução da atividade dos músculos dilatadores da faringe¹⁶. Assim, mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) apresentam fatores de risco para SAHOS, entre eles: obesidade e hormônios masculinos¹⁶.

FISIOPATOLOGIA DA HAS NOS APNÉICOS

Os eventos respiratórios obstrutivos do sono podem levar a despertares breves, alterações hemodinâmicas e dessaturação

Recebido: 15/06/2004 Aceito: 18/07/2005

1 Doutora em Pneumologia pela Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP).

2 Professora responsável pelo curso de especialização em Medicina do Sono, Disciplina de Biologia e Medicina do Sono da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP).

3 Pneumologista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

4 Professor Titular da Disciplina de Biologia e Medicina do Sono da Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP).

Correspondência para: Sônia Maria G. P. Togeiro. Rua Napoleão de Barros, 1113, Vila Clementino – 04024-000 – São Paulo – SP. Fone: (11) 5083-7664; e-mail: sonia@psicobio.epm.br

da oxi-hemoglobina, os quais aumentam a atividade simpática resultando em elevação da pressão arterial (PA). A ausência do descenso noturno da PA pode ser uma manifestação precoce da apnéia do sono. A hipoxemia, por sua vez, estimula os quimiorreceptores periféricos do corpo carotídeo que aumentam a ventilação. Ocorre também a ativação dos barorreceptores do corpo carotídeo devido a alterações de pressão intratorácicas relacionadas ao aumento do esforço respiratório, assim como por complexas interações entre os quimiorreceptores e barorreceptores⁷. Alterações vasculares, endoteliais e da coagulação sanguínea também têm sido descritas na apnéia obstrutiva. Contrariamente, Grimpem *et al.* sugeriram que a endotelina 1, potente vasoconstrictor liberado pelas células endoteliais vasculares, não desempenha papel crucial na fisiopatologia¹⁷. Estudos adicionais são necessários para o melhor entendimento destes mecanismos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sintomas da SAHOS são primariamente noturnos e posteriormente diurnos. Os noturnos são: ronco, pausas respiratórias, sensação de sufocamento, engasgos, nictúria, boca seca, sialorréia e despertares. As conseqüências diurnas são: sonolência diurna excessiva, fadiga, alterações neurocognitivas (déficit de atenção, concentração, memória e dificuldade de aprendizado), alterações do humor (irritabilidade e mau humor matinal), cefaléia matinal, diminuição da libido e impotência sexual.

A presença do parceiro de quarto é desejável durante a anamnese, frente à dificuldade do paciente em identificar e caracterizar o ronco, bem como as pausas respiratórias. Frequentemente a(o) parceira(o) é quem estimula a procura ao atendimento médico, devido ao grau de desconforto provocado pelo ruído do ronco e o medo provocado pelas pausas da respiração⁹. A procura espontânea pelo paciente, geralmente, ocorre quando há sonolência excessiva diurna com prejuízo funcional e da qualidade de vida. No exame físico, deve ser valorizado o IMC, a medida da circunferência do pescoço e do abdome, a PA, a avaliação de cavidade nasal (septo e cornetos) e da orofaringe (índice de Mallampati, amídalas, úvula e palato) e o status hormonal (menopausa, SOP e tumores produtores de hormônios). Outras causas de sonolência devem ser afastadas, como: privação de sono, depressão, hipotireoidismo, uso de drogas e outros distúrbios do sono⁹. Questionários específicos têm se mostrado úteis, a saber, o de Berlim que aborda perguntas relacionadas a SAHOS e a escala de Epworth para quantificação da sonolência diurna.

POLISSONOGRAFIA

É considerado o padrão ouro para diagnóstico de SAHOS (Figura 1). O sistema utilizado possibilita, através do registro

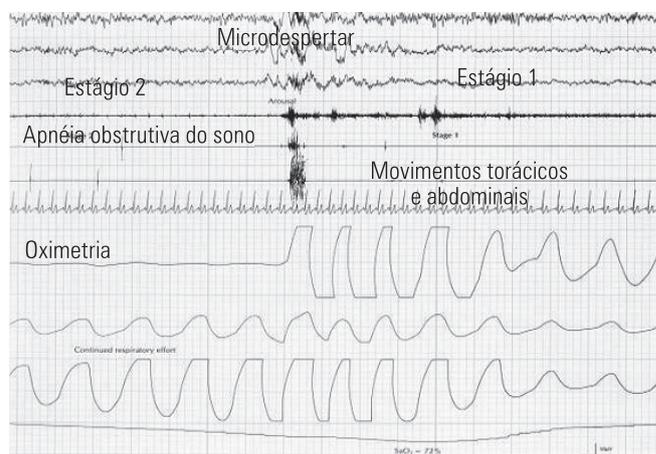


Figura 1. Registro polissonográfico de apnéia obstrutiva do sono.

concomitante do eletroencefalograma, eletromiograma de queixo e eletrooculograma, o estagiamento do sono, além do registro do fluxo oro-nasal, dos movimentos tóraco-abdominais e da oximetria de pulso que permitem o diagnóstico dos distúrbios respiratórios.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DE GRAVIDADE

A Academia Americana de Medicina do Sono define o diagnóstico e a gravidade da SAHOS utilizando critérios clínicos e polissonográficos. Para o diagnóstico deve-se preencher os itens A ou B + C:

- A. Sonolência diurna excessiva não explicada por outra doença;
- B. Dois ou mais dos seguintes sintomas não explicados por outros fatores: engasgos ou despertares recorrentes durante o sono, sono não reparador, cansaço diário, diminuição da concentração;
- C. Polissonografia mostrando cinco ou mais eventos respiratórios por hora de sono.

A gravidade da SAHOS baseia-se em dois componentes: a gravidade da sonolência diurna e da monitorização polissonográfica, conforme quadro 1.

TRATAMENTO DA SAHOS

Orientações gerais incluem a perda de peso, evitar o uso de bebidas alcoólicas e drogas sedativas, principalmente à noite, e terapia postural (evitar o decúbito supino durante o sono)⁹. As medidas específicas incluem o uso de equipamentos (aparelhos de pressão positiva contínua nas vias aéreas "CPAP" e aparelhos intra-orais) e cirurgias.

CPAP

É considerado o tratamento de escolha por normalizar os eventos respiratórios, a saturação da oxi-hemoglobina e a estrutura

Quadro 1. Critérios de gravidade da SAHOS.

	Leve	Moderado	Grave
Sonolência	Assistir TV, ler e após o almoço	Assistir aulas, reuniões e cinema	Conversar, comer e dirigir
Prejuízo ocupacional/social	Ausente ou leve	moderado	acentuado
IAH	5-15/h	16-30/h	> 30/h

do sono com remissão dos sintomas e das complicações cardiovasculares. Deve ser indicado nos casos de SAHOS moderado a grave. Vários estudos mostram o benefício do uso do CPAP nasal na redução da PA, mesmo sem o uso de anti-hipertensivos ou perda de peso^{6,18-20}.

O CPAP nasal foi capaz de reduzir 10 mmHg na PA diurna e noturna após quatro a oito semanas de tratamento quando da sua adequada adesão (4 a 5 horas por noite). Becker *et al.* enfatizaram a importância da correta titulação do CPAP nasal, pois níveis pressóricos inadequados tornam-se insuficientes para a redução da PA apesar da melhora da oxigenação e da sonolência¹⁸. A referida queda na PA pode reduzir o risco de eventos coronarianos em 37% e AVC em 56%. Logan *et al.* mostraram que a pressão sistólica noturna responde melhor e cai agudamente com o uso do CPAP nasal, enquanto a queda diurna necessita de aproximadamente dois meses de tratamento²⁰. A adesão ao CPAP compromete sua eficácia terapêutica em longo prazo. Define-se a adesão como o uso regular do CPAP por pelo menos cinco horas por noite, com resultados variáveis entre os estudos²¹. Concorrem para o uso regular do CPAP a gravidade da doença e programas de educação e tratamento dos efeitos colaterais. Estes últimos, em geral relacionados ao uso da máscara (lesões de pele) e ao nível pressórico do aparelho (sintomas nasais e aerofagia) podendo ser facilmente abordados.

APARELHO INTRA-ORAL

Diferentes aparelhos estão disponíveis no mercado e desenhados com o objetivo de aumentar o espaço posterior da VAS através da retenção da língua, levantamento do palato ou avanço da mandíbula (melhores resultados). Sua indicação é para os casos de ronco primário e SAHOS de leve intensidade e excepcionalmente nos casos de não adaptação ao CPAP nasal. Recentemente, Gotopoulos *et al.* avaliaram a redução da PA em apnéicos tratados com aparelho intra-oral por quatro semanas observando-se queda de 3 mmHg na PA sistólica e diastólica diurna quando comparado com o controle²². Entretanto, faltam estudos para avaliar sua eficácia nas complicações cardiovasculares.

CIRURGIAS

TRAQUEOSTOMIA

Devido aos bons resultados deve ser indicada como terapêutica nos casos de SAHOS com conseqüências cardiovascu-

lares graves, em que os aparelhos de pressão positiva não foram eficazes.

UVULOPALATOFARINGOPLASTIA

Avanço do genioglossos e cirurgias de base de língua apresentam resultados controversos, com dados insuficientes e ineficazes no controle das complicações cardiovasculares.

CIRURGIAS NAsAIS

Devem ser indicadas em casos de obstrução nasal importante que comprometam o uso do CPAP, possibilitando a redução pressórica e a melhora da adesão a este equipamento.

AMIGDALECTOMIA E ADENOIDECTOMIA

Em geral indicada em crianças quando existem fortes indícios que a hipertrofia destes tecidos esteja implicada na fisiopatogenia da SAHOS.

A SAHOS é uma doença potencialmente tratável e de fácil investigação. Portanto, os médicos devem pensar nessa hipótese diagnóstica, oferecendo ao paciente a possibilidade de tratamento com provável melhora na qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-9.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men (I). Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
- Philips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
- Dart RA, Gregoire JR, Guterman DD, Woolf SH. The association of Hypertension and Secondary Cardiovascular Disease With Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2003;123:244-60.
- Nakano H, Hayashi M, Ohshima E, Onizuka A. Relationship between sleep-disordered breathing and hypertension. *Sleep and Biological Rhythms* 2003;1:115-6.
- Silverberg DS, Iaina A, Oksenberg A. Treating Obstructive Sleep Apnea Improves Essential Hypertension and Quality of Life. *Am Fam Physician* 2002;65(2):229-36.
- Pepperell JCT, Davies RJO, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002;6(3):157-73.
- Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of Age on Sleep Apnea in Men - Prevalence and Severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996;19(2):104-15.
- Ip MSM, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
- Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive Morphometric Model for the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127:581-7.

14. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Tkiguchi Y, Kuriyama T. Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-hipopnea Syndrome. *Chest* 2005;127:543-9.
15. Fogel R, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1175-80.
16. Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfub G, Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;15:320-5.
17. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2002;347(7):498-504.
18. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter H. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure. Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.
19. Kaneko Y, Floras JS, Ushi K, et al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
20. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.
21. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective Compliance during the First 3 Months of Continuous Positive Airway Pressure. A European Prospective Study of 121 Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1124-9.
22. Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea; a randomized, controlled trial. *Sleep* 2004;27(5):934-41.

Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril

Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CF, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group

Comentários: Mário Tregnago Barcellos¹, Flávio Danni Fuchs¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

O artigo em questão vem a ser uma análise de subgrupo pré-especificada do ALLHAT, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego que comparou clortalidona, anlodipino e lisinopril como agentes anti-hipertensivos de primeira linha em uma população de 33.357 hipertensos, com pelo menos um fator de risco adicional para doença arterial coronariana. Os indivíduos foram randomizados para três grupos de tratamento monoterápico inicial com as drogas supracitadas, com alvo pressórico de menos de 140 x 90 mmHg. As doses podiam ser aumentadas ou ainda podiam ser acrescentados fármacos em dois passos, a fim de se atingir a normotensão: no primeiro, atenolol, reserpina ou clonidina; no segundo, hidralazina. O seguimento se deu, em média, por 4,9 anos. O desfecho primário era constituído de doença arterial coronariana fatal e infarto do miocárdio não-fatal, enquanto que os desfechos secundários eram: mortalidade por qualquer causa, AVE fatal e não-fatal, doença arterial coronariana combinada (um ou mais dos desfechos primários, revascularização miocárdica ou angina com hospitalização) e doença cardiovascular combinada (um ou mais dos itens da doença arterial coronariana combinada, AVE fatal ou não-fatal, angina tratada não hospitalizada, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica tratada). Não houve diferença nos grupos de tratamento, nem na subanálise dos grupos étnicos quanto ao desfecho primário. Na comparação entre clortalidona e anlodipino, insuficiência cardíaca foi o único desfecho que teve diferença significativa em favor da clortalidona (RR 1,46 para negros e RR 1,32 para não-negros), sendo que não houve diferença de efeito por etnia quanto a esse desfecho. Entre clortalidona e lisinopril, os resultados diferiram significativamente entre os subgrupos étnicos quanto à pressão arterial sistólica (maior redução em negros com clortalidona), incidência de AVE (RR 1,4 em negros

e RR 1 em não-negros, ou seja, uma redução relativa de risco de 40% em negros com o uso de clortalidona comparada com uma redução de zero em não-negros) e doença cardiovascular combinada (RR 1,19 para negros e RR 1,06 para não-negros), sempre em favor da clortalidona. Em relação à insuficiência cardíaca, não houve interação significativa de etnia, apesar da diferença de redução de risco entre os grupos de tratamento com clortalidona e lisinopril (RR 1,3 para negros e RR 1,13 para não-negros).

COMENTÁRIO

É de amplo conhecimento o fato de que a doença cardiovascular é a principal causa mundial de morbimortalidade e que a hipertensão arterial sistêmica representa um grande colaborador para esse fenômeno. Sabe-se também que a população de negros hipertensos tem uma das maiores taxas de morbimortalidade do mundo – e a maior nos Estados Unidos –, além de estar sob maior risco de mortalidade relacionada à hipertensão e de doença renal terminal, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e acidente vascular encefálico do que a população não-negra nos EUA. Sendo assim, um estudo que indicasse a melhor opção terapêutica para esse grupo fazia-se necessário.

Chama a atenção no ensaio a baixa eficácia anti-hipertensiva dos inibidores da ECA, aqui representados pelo lisinopril, nos negros. Em editorial na mesma edição do JAMA em que esse artigo foi publicado, Neaton e Kuller levantam quatro hipóteses para tentar explicar a diferença: adesão ao tratamento, a interação entre terapia farmacológica e estilo de vida, diferenças genéticas determinantes da pressão arterial e da resposta aos fármacos, ou ainda fatores além da etnia, como nível socioeconômico, duração da hipertensão ou diferenças estruturais de ventrículo esquerdo. Seja porquê for, não se pode ignorar esse fato, especialmente

1 Unidade de Hipertensão Arterial, Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS
Correspondência para: Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-903 – Porto Alegre – RS. Fone/fax: (51) 2101-8420; e-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

na prática da realidade brasileira, de população extremamente miscigenada, onde a fronteira entre as etnias é dificilmente delimitada. Em indivíduos brancos, a superioridade do diurético restringiu-se a alguns desfechos, mas em nenhum dos demais as outras opções sobrepujaram a clortalidona.

Único estudo de terapia anti-hipertensiva feito até hoje com poder adequado para detectar moderadas, porém importantes, diferenças em diversos desfechos clínicos, o ALLHAT demonstrou a superioridade dos diuréticos tiazídicos na prevenção de uma ou mais formas de doença cardiovascular. A subanálise

aqui comentada que aborda a questão da influência da etnia na resposta terapêutica corrobora a conclusão do estudo de origem e fortalece a opção pelos diuréticos como fármaco de primeira escolha para o controle da pressão arterial.

LEITURA RECOMENDADA

JAMA 2005;293(13):1595-608.

LEITURA SUGERIDA

Neaton JD, Kuller LH. Diuretics Are Color Blind. *JAMA* 2005;293:1663-6.

Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study

Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, et al.

Comentários: Livia Bonilha¹, Miguel Gus¹, Flávio Danni Fuchs¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam um perfil de alto risco cardiovascular. A microalbuminúria aumenta em três a quatro vezes o risco para eventos cardiovasculares e renais. Assim, a redução da microalbuminúria pode propiciar melhora no prognóstico desses pacientes. Os estudos que avaliaram o papel dos inibidores do sistema renina-angiotensina em diabéticos tipo 1 e, principalmente, nos de tipo 2, por utilizarem como comparação predominantemente grupos com tratamento placebo, não esclareceram adequadamente se o benefício sobre a preservação renal advinha de um efeito intrínseco do bloqueio do sistema ou de uma ação anti-hipertensiva mais eficaz.

O presente estudo teve como objetivo testar a microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão, primariamente, dependente do controle pressórico ou do bloqueio do sistema renina-angiotensina. Comparou-se a efetividade de duas drogas anti-hipertensivas com efeitos opostos no sistema renina-angiotensina – o diurético indapamida de liberação sustentada e o inibidor da enzima conversora da angiotensina enalapril – na redução da microalbuminúria.

O estudo constituiu ensaio clínico randomizado, em paralelo e duplo-cego. Foram incluídos pacientes entre 35 e 80 anos com diabetes tipo 2, hipertensão primária e microalbuminúria persistente (valores entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ em pelo menos 2 de 3 coletas de 24 horas). No total, 570 pacientes foram randomizados para receber indapamida SR 1,5 mg ou enalapril 10 mg uma vez ao dia. Eram adicionados anlodipino, atenolol ou ambos para alcançar a pressão arterial alvo de 140 x 85 mmHg.

Após 52 semanas de seguimento houve redução significativa da taxa albumina/creatinina de 35% e 39%, no grupo da in-

dapamida e enalapril, respectivamente. Os resultados mostram equivalência entre os fármacos na redução da microalbuminúria [1,08 (0,89 – 1,31)]. A redução na pressão arterial média (PAM) foi semelhante entre os grupos (16,6 mmHg *versus* 15 mmHg; $P = 0,08$, para indapamida e enalapril, respectivamente). A redução na pressão sistólica foi significativamente maior no grupo tratado com indapamida (23,8 mmHg *versus* 21 mmHg; $P = 0,024$). Não houve diferença na PAM no subgrupo de 99 pacientes analisados através de MAPA. A proporção de pacientes que necessitou de drogas anti-hipertensivas adicionais foi semelhante entre os grupos.

COMENTÁRIOS

Este estudo demonstrou equivalência na redução da microalbuminúria em pacientes tratados com enalapril e indapamida. Ainda, as taxas de pacientes que se tornaram normo-albuminúricos, que se mantiveram como micro-albuminúricos e que deterioraram para macro-albuminúria foram semelhantes entre os dois grupos. Essa equivalência não pode ser explicada por diferenças no efeito anti-hipertensivo dos fármacos, visto que a PAM, que reflete a pressão transmitida para a circulação renal, foi semelhante. Assim, pode-se inferir que a pressão arterial detém um papel predominante no desenvolvimento da microalbuminúria em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensão primária. Assim, também neste contexto se acumulam evidências de que o efeito redutor da pressão arterial por parte de fármacos anti-hipertensivos é o mais importante, sobrepujando outros mecanismos de ação aventados.

LEITURA RECOMENDADA

J Hypertens 2004; 22:1613-22.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Comentários: Erlon Oliveira de Abreu Silva¹, Sandro Cadaval Gonçalves¹, Flávio Danni Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

Diabetes melito (DM) tipo 2, definida com duas medidas de glicemia de jejum acima de 126 mg/dL ou então uma medida aleatória com valores acima de 200 mg/dL associados a sintomas, é a maior causa de nefropatia terminal e ainda responde por grande parte dos eventos cardiovasculares, fatais e não-fatais. Caracteriza-se pelo aumento da resistência periférica à insulina e, freqüentemente, relaciona-se com outros fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, potencializando seus efeitos deletérios.

O benefício do tratamento intensivo no DM tipo 1 já havia sido demonstrado no estudo DCCT¹. Em pacientes com DM 2, os resultados do estudo UGDP² tinham sido negativos, faltando evidências consistentes sobre o benefício do tratamento intensivo do diabetes tipo 2.

O UKPDS 33³ preenche esta lacuna ao comparar os efeitos do controle intensivo da glicemia, usando insulina ou sulfonilurêias, com o tratamento convencional, baseado na dieta, na ocorrência de complicações micro e macrovasculares.

Para tal, realizou-se ensaio clínico randomizado, em paralelo, aberto, com 3.867 sujeitos entre 25 e 65 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico recente de DM tipo 2 (duas glicemias de jejum > 110 mg/dL). Foram excluídos, dentre outras situações, pacientes com IRC, retinopatia, insuficiência cardíaca ou angina de peito, infarto do miocárdio há menos de um ano ou ainda mais de um evento vascular maior.

Os participantes foram randomizados para receber tratamento hipoglicemiante intensivo (sulfonilurêias ou insulina) (n = 2.729) ou convencional (n = 1.138). O desfecho primário do estudo era a combinação de qualquer desfecho relacionado ao DM (morte súbita, morte por hiper/hipoglicemia, IAM fatal/não-fatal, angina, ICC, AVE, IR, amputação,

hemorragia vítrea, fotocoagulação retiniana, cegueira ou cirurgia de catarata).

Após seguimento médio de 10 anos (7,7-12,4), a hemoglobina glicosilada alcançou níveis significativamente mais baixos no grupo submetido ao tratamento intensivo (7 versus 7,9; p < 0,0001). Houve redução do risco relativo para o desfecho primário – qualquer desfecho relacionado ao DM – de 12% a favor do grupo submetido a controle glicêmico intensivo (RR 0,88 [0,79-0,99] p = 0,029), principalmente devido à diminuição de complicações microvasculares (RR 0,75 [0,6-0,93] P = 0,009) e infarto (RR 0,84 [0,71-1] P = 0,052). Não houve diferença nos desfechos entre os indivíduos do grupo de controle glicêmico intensivo que usaram sulfonilurêia (glibenclamida, clorpropramida) ou insulina.

COMENTÁRIOS

Este estudo relativamente antigo é aqui discutido por constituir estudo clássico para orientar o manejo de pacientes com DM, muitas vezes também hipertensos. O estudo em questão conclui que o controle intensivo dos níveis glicêmicos em pacientes com DM tipo 2, tanto com insulina quanto com sulfonilurêias, diminui a incidência de desfecho composto por eventos micro e macrovasculares.

No estudo UKPDS 34⁴, realizado em uma subparcela de pacientes obesos, a metformina diminuiu em 42% o risco de morte relacionada ao DM (RR 0,58 [0,37-0,91] p = 0,017) e em 39% o risco de infarto (RR 0,61 [0,41-0,89] p = 0,01), na comparação com o tratamento habitual.

O resultado destes estudos permite concluir que a tentativa de manter a glicemia de pacientes com DM tipo 2 abaixo de 110 mg% reduz a incidência de eventos relacionados ao diabetes. Levam, no entanto, à reflexão quanto à intensidade

do benefício absoluto, que foi muito pequeno no tratamento com insulina e sulfoniluréias. Na realidade, em dez anos de tratamento houve redução predominante de eventos microvasculares sem exteriorização clínica. Os efeitos da metformina, entretanto, foram muito significativos, embasando o seu difundido emprego no manejo de pacientes obesos com DM tipo 2. Tomando-se o resultado destes estudos em conjunto com os que avaliaram a eficácia de anti-hipertensivos em estatinas em pacientes com DM tipo 2 concluiu-se que frente a um paciente com esta condição há maior benefício decorrente do emprego de anti-hipertensivos, estatina e metformina do que da tentativa de obter-se controle metabólico estrito com insulina ou sulfoniluréias.

REFERÊNCIAS

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
2. University Group Diabetes Program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes VII: mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978;240:37-42.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.

LEITURA RECOMENDADA

Lancet 1998;352:837-53.

Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women

Sylvia Wassertheil-Smoller, Bruce Psaty, Philip Greenland, et al.

Comentários: Luisa Klein¹, Flávio Danni Fuchs¹

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte com o objetivo de avaliar o efeito do tratamento da hipertensão, com diferentes fármacos isoladamente e com a associação entre fármacos, na morbimortalidade cardiovascular. O estudo analisou separadamente as participantes expostas à monoterapia e as expostas à terapia combinada com dois fármacos. Os grupos consistiam de usuárias de diurético, inibidor da ECA, betabloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio e de diurético mais betabloqueador, diurético mais inibidor da ECA, diurético mais bloqueador dos canais de cálcio ou inibidor da ECA mais bloqueador dos canais de cálcio. O estudo incluiu mulheres na pós-menopausa, com idade entre 50 e 79 anos, participantes do *Women Health Initiative Observational Study*, com PAS \geq 140 ou PAD \geq 90 na avaliação inicial ou que tivessem relato de diagnóstico de hipertensão feito por médico e que estivessem em uso de medicamento anti-hipertensivo. O desfecho primordial incluía doença coronariana (angina incidente, infarto fatal e não-fatal, angioplastia ou cirurgia de revascularização coronariana), AVC (fatal e não-fatal) e morte por doença cardiovascular (devido à doença coronariana definida ou provável, doença cerebrovascular, embolismo pulmonar ou doença cardiovascular de tipo desconhecido). Foram seguidas 15.787 mulheres, pela média de 5,9 anos. Dentro do grupo da monoterapia, não houve diferença em relação à doença coronariana e AVC entre os quatro grupos. O grupo de pacientes tratado com bloqueador dos canais de cálcio teve aumento de 55% (HR 1,55; IC 1,02 – 2,35) de morte por doença cardiovascular em relação ao grupo tratado com diurético, quando ajustado para os potenciais fatores de confusão. Esse maior risco permaneceu quando analisadas apenas as participantes sem diabetes e com a TA controlada (HR 2,57; IC 1,20 – 5,50). Os grupos de usuárias de inibidor da ECA ou betabloqueador não tiveram diferença em relação ao diurético nesse desfecho. Em relação à terapia combinada, não se detectou diferença entre os grupos quanto à incidência de doença coronariana e AVC. O grupo da combinação entre diurético e bloqueador dos canais de cálcio apresentou maior taxa de mortalidade por doença cardiovascular quando comparado ao grupo que recebia diurético e betabloqueador, mesmo quando controlado para os potenciais

fatores de confusão (HR 1,85; IC 1,02 – 3,36). Esta taxa aumentou quando analisadas apenas as participantes não-diabéticas e com a TA controlada (HR 2,53; IC 1,01 – 6,36). Não houve diferença entre os demais grupos nesse desfecho.

COMENTÁRIO

Na ausência de ensaios clínicos que tenham comparado a segunda opção, esse estudo é, no momento, a melhor evidência para escolha de segundo fármaco anti-hipertensivo a ser adicionado a um diurético.

Apesar das limitações de um estudo de coorte em comparar fármacos, este foi muito bem delineado e conduzido, aferindo desfechos primordiais e tendo poucas perdas de seguimento. Foi feita análise multivariada para controle dos potenciais fatores de confusão, inclusive para o potencial viés de indicação (pio prognóstico de pacientes tratadas com antagonistas dos canais de cálcio devido ao fato destes terem sido eventualmente indicados para os casos mais graves).

O estudo mostra mais uma vez a eficácia, no mínimo tão boa quanto os outros fármacos, dos diuréticos. O resultado inferior que os bloqueadores dos canais de cálcio tiveram, tanto na monoterapia quanto na terapia combinada, pareceu independente do efeito hipotensor, pois tiveram maior mortalidade mesmo entre o grupo de participantes com a TA controlada.

Em estudos anteriores, como o ALLHAT, os bloqueadores dos canais de cálcio estiveram associados à maior incidência de insuficiência cardíaca. Isto poderia explicar a maior mortalidade por doença cardiovascular, no entanto, não está claro se a mortalidade por IC está incluída no desfecho de morte por doença cardiovascular.

No cenário atual das evidências científicas disponíveis, este estudo embasa uma indicação de nível de evidência II para o uso de inibidor da ECA ou betabloqueador como segundo fármaco anti-hipertensivo. O ensaio clínico dirigido à comparação entre opções anti-hipertensivas para serem utilizadas como segunda opção está presentemente sendo planejado nos Estados Unidos.

LEITURA RECOMENDADA

JAMA 2004;292:2849-59.

Doença aterosclerótica sistêmica – conhecer para diagnosticar e tratar

Cunha Jr MA¹, Verzola ACA¹, Brito LA¹, Wambier LA¹, Vilela AA¹, Castelo GAC¹, Pimenta E², Borelli FAO³, Passarelli Jr O³, Sousa GM³, Amodeo C⁴.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam a mais importante causa de mortalidade nas civilizações ocidentais, incluindo o Brasil. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares, aumentando a probabilidade de insuficiência coronariana (ICO), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência renal (IR) e doença arterial periférica (DAP); conforme demonstrado no estudo da população de Framingham (*Framingham Heart Study*).

A instalação e desenvolvimento de doenças cardiovasculares que evoluem com significativas taxas de morbimortalidade têm relação direta com níveis pressóricos elevados e progressão do processo aterosclerótico sistêmico.

Os dados do Framingham mostram, de forma clara, que os riscos de repercussões cardiovasculares aumentam com elevações em qualquer nível da pressão arterial, mesmo dentro de limites próximos da normalidade. Baseado em evidências do estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*) e UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group*) demonstraram-se que o controle rígido da pressão arterial, em especial nos pacientes diabéticos, estava relacionado às mais evidentes reduções de eventos cardiovasculares maiores.

Portanto, ao tratar um paciente portador de HAS, deve-se valorizar, além dos níveis pressóricos, a presença de fatores de risco, alterações em órgãos-alvo e doenças clínicas associadas, estratificando o risco e assim quantificando o prognóstico.

Uma metanálise de 14 grandes estudos randomizados, incluindo 37.000 pacientes, demonstrou uma redução de 42% de AVE, 12% de ICO e de 22% na mortalidade cardiovascular, no grupo de pacientes tratados predominantemente com diurético

e betabloqueador em relação ao grupo controle (Mac Mahon *et al. Lancet* 1990;355:765).

O benefício alcançado na redução de eventos cardiovasculares com o uso de diuréticos e betabloqueadores no tratamento da HAS está bem definido. No entanto, outros grupos de anti-hipertensivos, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), também mostraram tanta eficácia quanto o tratamento tradicional na redução de eventos, como demonstrado nos estudos CAPPP (*The Captopril Prevention Project*), PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*), HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), e EUROPA (*European Trial on Reduction of cardiac events with Perindopril*). Em 1997, foram publicados os estudos STONE (*Shanghai Trial Of Nifedipine in the Elderly*) e SYST-EUR (*European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly*), que demonstraram redução significativa de eventos cardiovasculares maiores com o uso de bloqueadores dos canais de cálcio. Reduções de eventos também foram observadas com o uso de um bloqueador do receptor da angiotensina como ficou demonstrado em vários estudos que utilizaram esta classe fármacos como, por exemplo, com o estudo LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*).

O estudo THOMS (*Treatment of Mild Hypertension Study*), publicado na década de 1990, já demonstrava que todas as classes de drogas anti-hipertensivas, mencionadas acima, apresentavam a mesma equivalência terapêutica entre si. Da mesma forma, o STOP-2 (*Swedish Trial*), demonstrou equivalência na redução de eventos cardiovasculares, entre a terapêutica tradicional (diurético e betabloqueador) e os grupos que usaram IECA e bloqueador dos canais de cálcio.

Recebido: 07/05/2004 Aceito: 10/06/2005

Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia de São Paulo (IDPC-SP).

1 Médico residente de Cardiologia do IDPC-SP.

2 Médico residente de Hipertensão do IDPC-SP.

3 Médico da Seção de Hipertensão do IDPC-SP.

4 Médico chefe da Seção de Hipertensão do IDPC-SP.

Correspondência para: Seção de Hipertensão arterial e Nefrologia, Instituto "Dante Pazzanese" de Cardiologia, Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Ibirapuera – 04012-909 – São Paulo – SP. E-mail: fborelli@uol.com.br

Portanto, em princípio, pode-se utilizar qualquer uma das drogas dos diferentes grupos de anti-hipertensivos e mesmo associá-las entre si, pois é o controle rígido, buscando os menores níveis pressóricos, que promoverá uma redução mais importante de eventos, em especial em situações específicas, como na população de diabéticos, com perda de função renal, e proteinúria maior que 1 g nas 24 horas.

É importante salientar que o uso de IECA demonstrou melhor cardioproteção e nefroproteção enquanto que os bloqueadores dos canais de cálcio foram mais eficazes na redução de AVE (*ABCD – The Appropriate Blood Pressure Control*).

Assim, tratar HAS significa reduzir a incidência de AVE, ICO, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal e, acima de tudo, reduzir a mortalidade determinada por essa doença silenciosa e altamente letal que é a HAS.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, de 61 anos, branco, casado, motorista de táxi, procedente de São Paulo, capital.

Portador de dislipidemia mista, sedentário, com índice de massa corpórea (IMC) de 25,71 kg/m², passado de tabagismo crônico (20 cigarros ao dia, por 25 anos) interrompido há sete anos e antecedente familiar positivo para hipertensão arterial. Aos 54 anos foi informado ser portador de HAS, ocasião em que iniciou acompanhamento no Instituto “Dante Pazzanese” de Cardiologia (IDPC). Evoluiu com HAS, estágio clínico IIIc (níveis pressóricos superiores a 180 x 110 mmHg), em uso de hidroclorotiazida (25 mg ao dia), atenolol (100 mg ao dia), captopril (150 mg ao dia), besilato de anlodipino (5 mg ao dia). Estratificado em consulta periódica na Seção, no ano de 2000. Na mesma ocasião, apresentava sinais de comprometimento do sistema vascular periférico, com claudicação intermitente de membros inferiores para aproximadamente 500 metros.

Ao exame físico, chamava a atenção a diminuição dos pulsos, pedioso, tibial posterior, poplíteo e femoral à direita. Avaliado pela Seção de Cirurgia Vascular do IDPC diagnosticou-se doença arterial periférica crônica (DAPC), e optou-se por tratamento clínico. Suspenso o uso de atenolol, introduzido ácido acetilsalicílico (100 mg ao dia) e aumentada a dose do besilato de anlodipino (10 mg ao dia).

Em retorno no ano de 2002, na Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia, foi auscultado sopro abdominal peri-umbilical irradiado para fossa ilíaca direita, sendo então feita a hipótese diagnóstica de doença aterosclerótica sistêmica e solicitado Doppler de artérias renais, carótidas e vertebrais, cujo resultado revelou ausência de estenose das artérias renais hemodinamicamente significativa e obstrução entre 50% a 69% dos ramos internos das artérias carótidas direita e esquerda, foi determinado então tratamento clínico.

Apesar do uso de três classes de anti-hipertensivos, em doses plenas, o paciente evoluiu com níveis de pressão arterial fora daqueles idealizados para o caso. Foram afastados outras causas de hipertensão arterial secundária, e otimizado tratamento clínico com a introdução de sinvastatina (20 mg ao dia) e hidralazina (150 mg ao dia), haja vista a contra-indicação ao uso de betabloqueador e a ausência de equivalentes para resposta isquêmica do miocárdio.

No ano de 2005, foi indicado estudo hemodinâmico renal e coronariano, pois a queixa de claudicação já existia para distância menor e o paciente mesmo em uso correto dos anti-hipertensivos permanecia com HAS de difícil controle e a presença de doença aterosclerótica difusa era realidade. A arteriografia renal revelou estenose de 30% no terço proximal da artéria renal direita (Figura 1); e a cineangiocoronariografia lesões moderadas de 50% a 60% de estenose à angiografia digital quantitativa, em terço médio da artéria coronária cir-

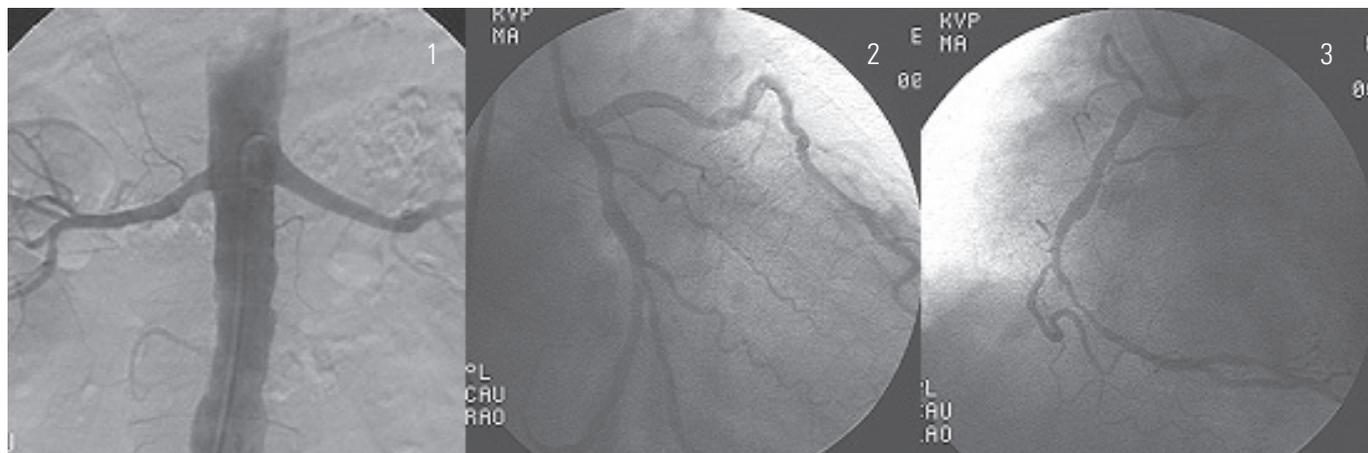


Figura 1, 2 e 3. Estudo angiográfico de artérias renais (figura 1) e coronariografia (figuras 2 e 3).

cunflexa e terço proximal do terceiro ramo marginal (Figura 2), e estenose maior que 70% em terço distal de artéria coronária direita (Figura 3).

Foi optado por tratamento clínico, pois as artérias eram de fino calibre e as lesões de difícil abordagem percutânea ou cirúrgica, evidenciando-se dessa forma, ausência de benefícios com outra forma de tratamento que não o medicamentoso.

Orientado terapia plena para um paciente com HAS primária em estágio clínico III C, de muito alto risco cardiovascular (IV Diretrizes da SBC).

Frente à contra-indicação ao uso de betabloqueadores e presença de doença arterial coronariana documentada, foi introduzido o seguinte esquema terapêutico: hidroclorotiazida (25 mg ao dia), maleato de enalapril (40mg/dia), diltiazem (180 mg ao dia), ácido acetilsalicílico (100 mg ao dia), sinvastatina (20 mg ao dia). Assim, obteve-se controle pressórico satisfatório (abaixo de 130 x 85 mmHg) para um paciente de muito alto risco cardiovascular e contra-indicações ao uso da terapêutica convencional para doença coronária.

DISCUSSÃO

Há fortes evidências científicas que o tratamento da HAS em pacientes com doença aterosclerótica leva à diminuição do risco cardiovascular não somente pelo melhor controle pressórico, mas também através das outras ações amplamente documentadas na redução do processo aterosclerótico por fármacos que se destinam a este fim. Cabe mencionar o importante papel da disfunção endotelial nos eventos cardiovasculares e a íntima relação existente da aterosclerose com o endotélio vascular. Entre os anti-hipertensivos sabidamente atuantes na melhora da função endotelial estão os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) e os bloqueadores dos canais de cálcio. O bloqueio na ação da angiotensina II, muito provavelmente, é um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da progressão e estabilização da doença aterosclerótica de forma consistente, como já visto em estudos clínicos como HOPE e EUROPA.

Em se tratando especificamente da doença aterosclerótica coronária, a diminuição dos níveis pressóricos muito contribui para a menor demanda de oxigênio pelo miocárdio através da redução da pós-carga e tensão de parede, permitindo, assim, maior oferta de oxigênio. Entretanto, cuidado adicional deverá ser observado para a redução da pressão arterial diastólica nesses pacientes para níveis abaixo de 55 a 60 mmHg, que poderá ser deletério à estabilidade clínica (curva em J).

Quanto aos anti-hipertensivos utilizados, os betabloqueadores nesta população possuem nível de evidência I e por isso são os fármacos de escolha, exceto se contra-indicados. Sua ação anti-hipertensiva aliada à diminuição da frequência cardíaca,

do débito cardíaco e da condução átrio-ventricular reduzem, de forma consistente, a demanda miocárdica e assim sua isquemia metabólica expressada na diminuição dos sintomas anginosos. A associação de antagonistas do canal de cálcio diidropiridínicos de longa duração é uma alternativa eficaz no controle pressórico, haja vista a diminuição de eventos cardiovasculares demonstrada por essas drogas. A associação entre estas duas classes de fármacos, betabloqueador e antagonista dos canais de cálcio não-diidropiridínicos, deve ser evitada devido à chance de depressão significativa do nó átrio-ventricular cujo resultado final poderá ser bradiarritmias graves. Assim sendo, deve-se lançar mão destes últimos na impossibilidade do uso dos betabloqueadores, seja pela hiperreatividade das vias aéreas ou doença arterial periférica grave. Vale ressaltar a importância dos anti-agregantes plaquetários nesses pacientes e a atitude de alerta permanente perante obstruções em outras artérias além das coronárias, como as carótidas, as vertebrais, as renais, as mesentéricas e as artérias dos membros inferiores. Da mesma forma que as drogas acima citadas, os diuréticos tiazídicos, quer seja em monoterapia ou em associação a outros anti-hipertensivos, promovem, além do controle da pressão arterial, redução de eventos cardiovasculares maiores. Por último, mas não menos importante, encontram-se as estatinas, cuja importância na doença aterosclerótica também possui alto nível de evidência clínica, não só pela diminuição dos níveis de colesterol, mas também pela melhora da função endotelial através de seus efeitos pleiotrópicos.

REFERÊNCIAS

1. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283:1967-75.
2. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.
4. Remme WJ, Simoons M, Bassand JP, et al. Eficácia do perindopril na redução de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronária estável: estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e multicêntrico (Estudo EUROPA). *Lancet* 2003;32(9386) 782-8.
5. Chobanian A, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
6. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-9.
7. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:159-68.
8. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension Guidelines Committee. *J Hypert* 2003;21:1011-53.

9. IV Diretrizes de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiologia 2004;82(Supl IV).
10. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Brit Med J* 1998;317:703-13.
11. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative group. Five years findings of the hypertensive detection and follow up program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979;242:2562-71.
12. MRC Working Party. MRC trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992;304:405-12.
13. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-64.
14. Hanson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish trial in Old Patients with Hypertension – 2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
15. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension (ABCD). *N Engl J Med* 1998;338:645-52.
16. Gong LS, Zhang WZ, Shu YJ, et al. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14:1237-45.
17. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. A randomized double-blind comparison placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigations. *Lancet* 1997;350:757-64.
18. Hanson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-6.
19. Hanson L, Zanchetti A, Carthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
20. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
21. Dalhof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study: a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
22. Progress Collaborative Group. Randomized trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

JUNHO DE 2005**3 e 4****PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**

São Paulo – SP

10 a 14**American Diabetes Association**

San Diego – USA

11 a 14**Heart Failure**

Lisboa – Portugal

17 a 20**European Society of Hypertension**

Milão – Itália

17 a 21**International Society of Heart Valve Disease**

Vancouver – BC – Canadá

18 a 22**European Neurological Society**

Viena – Áustria

22 a 26**European Cystic Fibrosis Conference**

Creta – Maris – Grécia

23 a 25**IV Congresso Brasileiro de Insuficiência Cardíaca**

Gramado – RS

25**III Simpósio de Medicina Nuclear**

Ribeirão Preto – SP

25**Programa de Educação Médica Continuada em Hipertensão Arterial**

Ribeirão Preto – SP

25 a 29**European Symposium on Calcified Tissue**

Gênova – Itália

27 de Junho a 3 de Julho**Diabetes Today: Endocrine Disease Meets Cardiovascular Disease**

Copenhague – Dinamarca

29 de Junho a 1ª de Julho**XXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista**

Goiânia – GO

JULHO DE 2005**3 a 9****Europe Asia Medical & Legal Conference**

Praiano/Positano – Itália

3 a 5**Cardiovascular MRI & CT: Recent Advances and Hot Topics**

Montreal – QC – Canadá

7 a 9**XVI Congresso da Sociedade Mineira de Cardiologia**

Belo Horizonte – MG

16 a 18**XIV Congresso Goiano de Cardiologia**

Goiânia – GO

16 a 20**5th Hypertension Summer School**

Castine – ME – EUA

23 a 26**II Clubneumo International Congress Meeting**

Santo Domingo – República Dominicana

24 a 27**International Aids Society**

Rio de Janeiro – RJ

27 a 30**Vascular Imaging and Doppler Ultrasound Course**

Philadelphia – PA – EUA

28**Novos Paradigmas do Tratamento da Hipertensão**

Florianópolis – SC

AGOSTO DE 2005**4 a 6****XIII Congresso da Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial e XXVIII Jornada da Sociedade de Cardiologia de Ribeirão Preto**

Ribeirão Preto – SP

12 e 13**Simpósio de Atualização em Hipertensão Arterial e Cardiogeriatría**

Belo Horizonte – MG

19 e 20**PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**

Fortaleza – CE

19 a 21**Echo Review Course**

Rio de Janeiro – RJ

SETEMBRO DE 2005**2 e 3****PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**

Curitiba – PR

03 a 07**European Society of Cardiology**

Estocolmo – Suécia

9 e 10**I Simpósio sobre Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiovasculares**

Brasília – DF

17 a 21**European Federation Of Neurological Societies**

Athenas – Grécia

17 a 21**European Respiratory Society**

Copenhague – Dinamarca

18 a 21**60ª Congresso Brasileiro de Cardiologia**

Porto Alegre – RS

18 a 22**4th world Congress of Pediatric Cardiology & Cardiac Surgery**

Buenos Aires – Argentina

21 a 24**Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy**

New Orleans – USA

29**Simpósio de ICC**

Belém – PA

30 de Setembro a 1º de Outubro**I Simpósio de Atualização em Arritmias – ICC e Marcapasso**

Natal – RN

OUTUBRO DE 2005**7****PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**

Brasília – DF

7 a 10**American Heart Association Meeting**

Cancun – México

25**PRONAM – Programa Nacional de Atualização em MAPA e Hipertensão Arterial**

Rio de Janeiro – RJ

FEVEREIRO DE 2006**15 a 17****64º Curso Intensivo de Cardiologia do Instituto “Dante Pazzanese”****Informações: (11) 5085-4024 / 5085-4099**

São Paulo – SP

Para anúncio nesta página enviar informações, até 120 dias antes da data do evento, para:

Revista Brasileira de Hipertensão

Av. Independência, 3767 – 14026-160

Ribeirão Preto – SP

A **REVISTA BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO** (Rev Bras Hipertens) é uma publicação de periodicidade trimestral, do Departamento de Hipertensão da Sociedade Brasileira de Cardiologia, catalogada na base de dados BIREME-LILACS.

Ocupa-se em publicar artigos sobre temas relacionados à hipertensão, solicitados por seus editores ou espontaneamente enviados como Contribuições Originais, desde que analisados pelo seu Conselho Editorial.

O manuscrito é de responsabilidade dos autores, que assumem o compromisso de que o trabalho não tenha sido previamente publicado na sua íntegra, nem esteja sendo analisado por outra revista com vistas à eventual publicação. O texto deve ser inédito, ter sido objeto de análise de todos os autores e passa a ser propriedade da revista, não podendo ser reproduzido sem o consentimento desta, por escrito.

Os artigos solicitados pelos editores ou espontaneamente encaminhados como Contribuições Originais, quando na forma impressa, devem ser encaminhados a:

Revista Brasileira de Hipertensão
Av. Independência, 3767
14.026-160 – Ribeirão Preto – SP

Se o envio do material for por meio eletrônico, deverá ser usado o seguinte e-mail: revbrashipertens@uol.com.br

Só serão considerados para publicação e encaminhados ao Conselho Editorial os artigos que estiverem rigorosamente de acordo com as normas abaixo especificadas e que coadunam com a 5ª edição do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997;336:309-15.

O respeito a essas normas é condição obrigatória para que o trabalho seja considerado para análise e publicação.

Os manuscritos devem ser submetidos da seguinte forma:

1. Digitados em espaço duplo, com páginas numeradas em algarismos arábicos;
2. Redação em português, de acordo com a ortografia vigente. Somente os artigos destinados à Seção de Contribuições Internacionais poderão ser escritos em língua inglesa;
3. Os artigos devem ter obrigatoriamente: a) nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor que ficará responsável pela correspondência; b) declaração assinada pelo autor, responsabilizando-se pelo trabalho, em seu nome e dos co-autores.

Os trabalhos devem ser digitados em Word for Windows (inclusive tabelas e, se possível, também as figuras) em letras do tipo Arial, corpo 12, espaço duplo, com bordas de 3 cm acima, abaixo e em ambos os lados. É obrigatório o envio de CD devidamente identificado, contendo o texto completo e as respectivas ilustrações;

4. A Revista Brasileira de Hipertensão **publica artigos originais espontaneamente enviados**, desde que atendidas as condições expressas em seus Critérios Editoriais e de conformidade com as especificações do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, preparado pelo *International Committee of Medical Journal Editors – N Engl J Med* 1997;336:309-15 e atendidas as disposições expressas nos itens 5.1 a 5.6.2.

4.1 **Comunicações Breves** – Contribuições de caráter fundamentalmente prático, que tenham ou não originalidade, não ultrapassando cinco laudas e dez referências bibliográficas, que devem constar como leitura sugerida, sem necessariamente serem apontadas no corpo do texto;

5. **Artigos de Revisão** devem ser enviados **somente quando solicitados pelo Editor Convidado**, versando sobre tema afeito ao assunto do número em questão, com as seguintes características:

- 5.1 **Página de rosto**, contendo:

- 5.1.1 Títulos em português e inglês, concisos e informativos;
- 5.1.2 Nomes completos dos autores;
- 5.1.3 Pelo menos três palavras-chave (*key-words*) utilizando, se possível, termos constantes do Medical Subject Heading listados no Index Medicus, assim como sua versão para o português;
- 5.1.4 Nome da instituição a que estão afiliados os autores.

- 5.2 **Resumo**, com limite de 250 palavras, obedecendo explicitamente o conteúdo do texto. A elaboração deve permitir compreensão sem acesso ao texto, inclusive de palavras abreviadas.

- 5.3 **Abstract**, versão em inglês do item 5.2, em página separada.

- 5.4 **Referências** citadas, quando de fato consultadas, em algarismos arábicos, em forma de potenciação e numeradas por ordem de citação no texto, utilizando-se as abreviaturas recomendadas pelo *Uniform Requirements*. Todos os autores devem ser citados em números de até seis, ou apenas os três primeiros seguidos de et al., se sete ou mais.

- 5.4.1 **Artigo de Revistas** – Sobrenomes e iniciais de todos os autores (se sete ou mais, apenas os três primeiros, seguidos de *et al.*). Título do artigo. Nome da revista abreviada Ano; Volume:1ª-última página, como no exemplo abaixo:
Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, *et al.* Effect of infarct artery patency on prognosis after acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.

Para citação de outras fontes de referências, consultar *Uniform Requirements*. A citação de dados não publicados ou de comunicações pessoais não deve constituir referência numerada e ser apenas aludida no texto, entre parênteses.

- 5.5 **Legendas das Figuras** – Devem ter títulos breves e claros, com descrição sucinta dos aspectos principais para uma boa compreensão da figura pelo leitor.

- 5.6 **Ilustrações** – Devem ser citadas no texto em algarismos arábicos (quando tabelas ou quadros), sendo conveniente limitá-las ao indispensável para a melhor comunicação.

- 5.6.1 As figuras devem ser enviadas sob forma de desenho ou de fotografia (base = 9 x 12 cm) que permitam reprodução gráfica de boa qualidade. Desenhos e fotos devem ser colocados dentro de envelopes encorpados e identificados pelo título do trabalho, se enviadas na forma impressa. Quando enviadas por meio eletrônico, devem trazer a identificação do programa utilizado para sua produção. Por exemplo: Power Point, Photoshop etc. Não devem ser enviados diapositivos ou exames no original. A publicação de figuras em cores é restrita a situações em que as cores sejam indispensáveis, sendo as custas de produção de responsabilidade do autor.

- 5.6.2 Tabelas e quadros devem ser elaborados de forma auto-explicativa, em ordem de citação no texto e acompanhados dos respectivos títulos. A legenda deve constar na parte inferior;

6. Os originais e CDs somente serão devolvidos por solicitação antecipada do autor principal;
7. O texto poderá sofrer nova revisão editorial para maior concisão, clareza e compreensão, por parte do Conselho Editorial, sem interferências no seu significado e conteúdo;
8. Situações especiais, não previstas neste conjunto de normas, serão encaminhadas ao Conselho Editorial para opinião e posterior decisão.

Figura 1. Tachos representativos do eletrocardiograma (ECG), eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), ECG (EKG), atividades simpáticas musculares (AN), respiração (RESP) e pressão sanguínea (BP) durante o sono REM em um paciente com apnéia obstrutiva do sono (obstrutiva sleep apnea - OSA). Estas indicações são de despertar noturno.

Cópia de Zomers et al. Journal of Clinical Investigation 1995. Todos os direitos reservados.

Tabela 1 Mudanças na classificação da pressão arterial.

Classe	PA (mmHg)	PA PAD (mmHg)
Ótimo	< 120 x 80	< 120 x 80
Normal	120 - 139 x 80 - 89	120 - 139 x 80 - 89
Limítrofe	130 - 139 x 85 - 89	130 - 139 x 85 - 89
Hipertensão	> 140 x 90	> 140 x 90
Hipertensão estágio 1 (Leve)	140 - 159 x 90 - 99	140 - 159 x 90 - 99
Hipertensão estágio 2 (Moderada)	160 - 179 x 100 - 109	160 - 179 x 100 - 109
Hipertensão estágio 3 (Severa)	> 180 x 110	> 180 x 110

Recebido: 28/05/2004 Aceito: 18/07/2005

O Correspondência para: Rua Monte Alegre 682 apto 32, Perdizes - 05014-000 - São Paulo - SP. E-mail: passarelli@suberjg.com.br
 O Médico da Seção de Hipertensão Arterial e Nefrologia do Instituto "Danter Passarelli" de Cardiologia

Quadro 3. Metas para controle das variáveis da síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

Componentes	Metas
Obesidade (IMC)	< percentil 95 para sexo e idade
Triglicérides	< 150 mg/dL ou < percentil 95 para sexo e idade
HDL-colesterol	> 35 mg/dL ou > percentil 5 para sexo e idade
Pressão arterial	< percentil 95 para idade, sexo e altura
Metabolismo glicídico	> 120 mg/dL
Glicemia de jejum	> 7%
Hg glicosilada A1c	> 7%

KEY WORDS

Diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome.

Figura 2. Registros de atividades simpáticas musculares (AN) durante a vigília em pacientes com apnéia obstrutiva do sono (tachos) e em indivíduos controles (tachos) e em indivíduos com apnéia obstrutiva do sono.

Cópia de Zomers et al. Journal of Clinical Investigation 1995. Todos os direitos reservados.

Papel do eixo GH/IGF-1 na fisiopatologia da síndrome metabólica: resistência insulínica e lesão de órgãos-alvo

GH/IGF-1 axis and the pathogenesis of metabolic syndrome: focus on insulin resistance and target organ damage

Manuel Hermínio Aguiar-Oliveira,
Jose Augusto S. Barreto-Filho, Joselina Luzia Menezes Oliveira, Celi Marques,

Tabla 1. Níveis de evidências para comparação de eficácia entre drogas da mesma classe.

Níveis	Comparação	Pacientes	Desfechos
1	RCT face a face	Idênticos (por definição)	Clinicamente relevantes
2	RCT face a face	Idênticos (por definição)	Substitutos validados
2	Entre RCTs de diferentes drogas versus placebo	Similares ou diferentes	Clinicamente relevantes ou substitutos validados
3	Análises de subgrupos de RCTs de diferentes drogas versus placebo	Similares ou diferentes	Clinicamente importantes ou substitutos
3	RCTs de diferentes drogas versus placebo	Similares ou diferentes	Substitutos não validados
4	Estudos não-randomizados (observacionais e banco de dados de prescrição)	Similares ou substitutos	Clinicamente relevantes

*RCT: randomized clinical trial